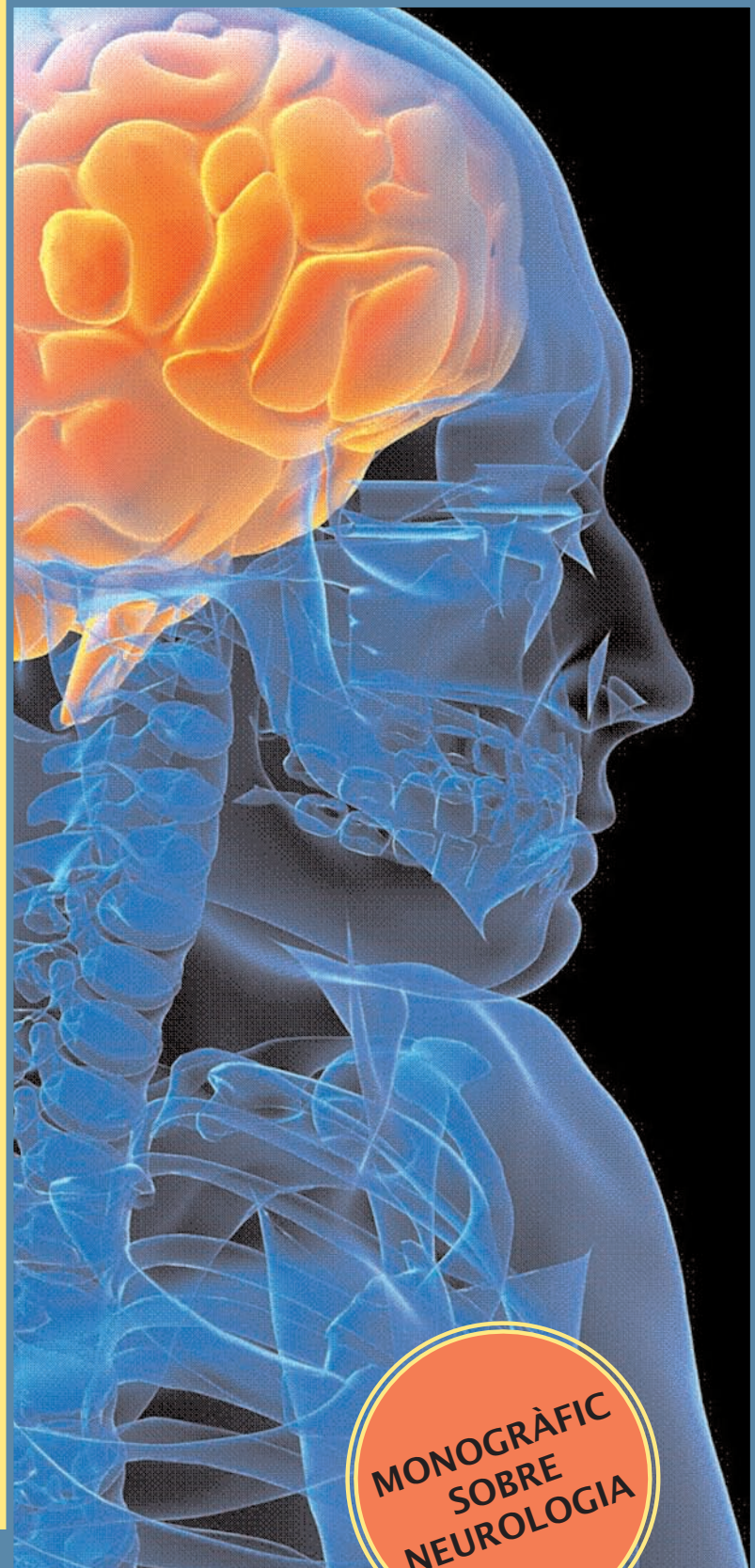


# Annals del Sagrat Cor

Volum 16. Número 3.

## MONOGRÀFIC SOBRE NEUROLOGIA

1. Editorial y prólogo ..... 107
2. Enfermedad cerebrovascular aguda.  
*Bernardette Berra y Adrià Arboix* ..... 108-117
3. Conceptos, criterios y tratamiento  
de la demencia. *Cecilia Targa Benet* ..... 118-129
4. Diagnòstic i tractament de l'epilèpsia  
i de l'estat epilèptic. *E. Comes Maymó* ..... 130-134
5. Diagnòstic i tractament de la malaltia  
de Parkinson. *Dra. Oliveres* ..... 135-139
6. Metástasis cerebrales. *Emili Comes  
Maymo, M<sup>a</sup> Àngeles Ramis Andrés, Margarita  
Centelles Ruiz* ..... 140-146
7. Diagnóstico y tratamiento de la  
migraña. *M. Balcells* ..... 147-158
8. Guía diagnóstica y terapéutica del  
accidente isquémico transitorio.  
*Adrià Arboix y Bernardette Berra* ..... 159-163



MONOGRÀFIC  
SOBRE  
NEUROLOGIA

# Consell editorial

**Annals del Sagrat Cor, fundats el 1993 pel Dr. Josep Maria Puigdollers Colás**

## L'Acadèmia dels Annals

Cayetano Alegre de Miquel,  
reumatologia  
Joan Barceló, radiodiagnòstic  
Eduardo Basilio, cirurgia  
Gonzalo Vidal, cirurgia toràcica

## Coordinació

M<sup>a</sup> José Sánchez

## Director

Jordi Delás

## Redactora en cap

Maria Patricio Mulero

## Consell de Redacció

Jordi Delás  
Enric Gil de Bernabé  
Lucía Mata  
M<sup>a</sup> José Sánchez

## Maquetació i disseny

Sònia Poch

## Consell Editorial:

Margarita Aguas, farmàcia  
Jamil Ajram, pediatria  
Rosa Antón, cirurgia  
José Vicente Aragó, digestiu  
Adrià Arboix, neurologia  
Jordi Argimón, medicina interna  
Isabel Arias, anestèsia  
Xavier Arroyo, medicina interna  
Javier Avila, urologia  
Miquel Balcells, neurologia  
Joan Ballesta, cirurgia plàstica  
Santi Barba, cirurgia  
Núria Barrera, medicina de família  
Siraj Bechich, medicina interna  
Xavier Beltrán, cirurgia vascular  
Antoni Bosch, cirurgia

Jesús Broto, cirurgia pediàtrica  
Joaquim Camarasa, cirurgia  
Eleuterio Cánovas, otorinolaringol  
Rosa Carrasco, endocrinologia  
José Luis Casaubon, medicina intensiva  
Margarita Centelles, oncologia  
Rosa Coll, medicina interna  
María José Conde, radiologia  
Emili Comes, neurologia  
Frederic Dachs, traumatologia  
Jordi Delás, medicina interna  
Vicente De Sanctis, anestèsia  
Dani Dinarés, otorinolaringologia  
Begoña Eguileor, farmàcia  
Francesc Fernández, medicina interna  
Javier Foncillas, cirurgia  
Caterina Fornós, medicina interna  
Rosa García-Penche, infermeria  
Enric Gil de Bernabé, cirurgia  
Marta Grau, neuropsicologia  
Luis Hernández, neurocirurgia  
Maribel Iglesias, dermatologia  
Albert Isidro, traumatologia  
Eduardo Irache, psiquiatria  
Joan Carles Jordà, infermeria urgències  
Fani Labori, anestèsia  
Juan Martín Zárate, digestiu  
Joan Massons, neurologia  
M. Mateo, anestèsia  
Eduard Mauri, radiologia.  
Ignasi Machengs, oncologia  
Juan Carlos Martín, cirurgia pediàtrica  
Mario A. Martínez, otorrino  
Luis Medina, medicina interna  
Núria Miserachs, microbiologia  
Carles Miquel, cirurgia vascular  
Laure Molins, cirurgia toràcica  
Sebastià Monzó, hematologia  
César Morcillo, medicina interna  
Carmen Muñoz, hematologia  
Montserrat Oliveres, neurologia  
José Luis Palazzi, traumatologia  
Olga Parra, pneumologia  
Antoni Pelegrí, nefrologia  
Luis Manuel Pérez Varela, neurocirurgia  
Nuria Pinilla, infermera  
Carles Pons, cardiologia  
Montserrat Pons, farmàcia

Carme Prat, traumatologia  
Marina Puig, endocrinologia  
Núria Queralt, infermera  
Vicenç Querol, radiologia  
Núria Roca, medicina interna  
Assumpta Ros, otorinolaringologia  
Vicenç Ros, cirurgia plàstica  
Germán Rosales, traumatologia  
Jesus Sacristán, urologia  
Rosario Salas, medicina interna  
Montse Salleras, dermatologia  
Elisabeth Sánchez, medicina interna  
Manuel Sánchez Regaña, dermatologia  
Antonio Segade, cirurgia  
Joan Seguí, psiquiatria  
Agustí Segura, cirurgia  
Ricard Solans, medicina intensiva  
Juanjo Sopeña, pneumologia  
Dolors Sort, medicina interna  
Marisa Surroca, endocrinologia  
Cecilia Targa, neurologia  
Pere Torras, medicina interna  
Pau Umbert, dermatologia  
Ignasi Valls, ginecologia

Impressió Digital:

**Multitext S. L.**  
Diputació, 113-115  
ISSN: 1695-8942  
D.L.: B-3794-93

bibhsc@hscor.com

## Editorial

### Neurologia, un important motor de l'Hospital

**E**n la presentació d'aquest monogràfic, el Servei de Neurologia manifesta la seva satisfacció per col·laborar amb els Annals del Sagrat Cor.

Evidentment, és satisfacció comparada dels Annals que pot fer de safata per a presentar a la nostra comunitat científica aquesta important producció.

El Servei de Neurologia és un important motor per a la velocitat de creuer de l'Hospital Universitari del Sagrat Cor. És molt destacable que els nostres neuròlegs vulguin compartir la seva experiència en una publicació interna que servirà per a millorar l'atenció clínica en matèria neurològica. Tant per l'establiment d'un consens entre els mateixos especialistes com per a actualitzar els coneixements entre els companys d'altres especialitats.

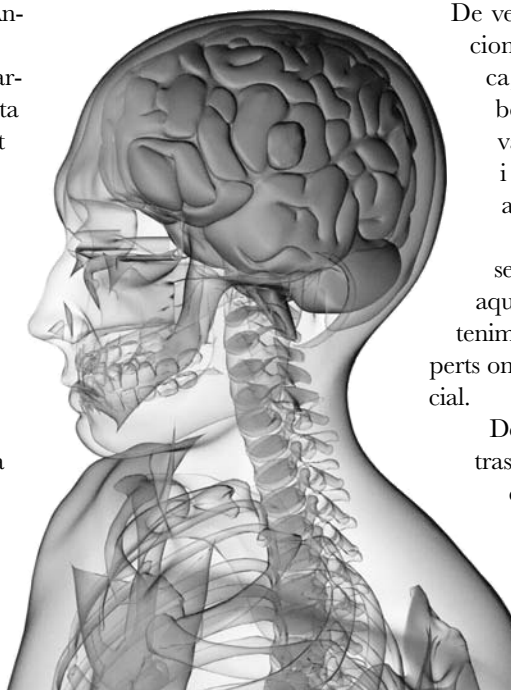
Són normes d'actuació que deriven de la feina quotidiana i

altra vegada hem de defensar la tasca assistencial com a veritable raó de ser de la nostra professió.

De vegades semblen lluir més les ocupacions de repercussió pública i mediàtica, però en el nostre entorn –i tant de bo que s'estengui aquesta opinió– valorem molt i molt el clínic pacient i proper que lliura la millor atenció al nostres pacients.

Aquests protocols deriven de les sessions del Servei de Neurologia i aquest és el darrer valor afegit. El manteniment de la reunió periòdica dels experts on queda garantida la qualitat assistencial.

De vegades es diu que el clínic es troba trasbalsat, desorientat. Produccions científiques com aquestes manifesten que, si s'és capaç de separar el que és contaminació circumstancial, resta en el metge l'alt nivell científic i professional que tant de bo fos exigible a tots els sectors de la societat.



## Prólogo

### Protocolos asistenciales en Neurología

**Emili Comes Maymó, Joan Massons Cirera, Adrià Arboix Damunt, Miquel Balcells Riba, Montserrat Oliveres Ibáñez, Cecília Targa Benet.**

Servicio de Neurología. Hospital Universitari Sagrat Cor. Marzo 2010

**E**s una satisfacción para el Servicio de Neurología colaborar con la Revista Annals del Sagrat Cor con un número monográfico que recoge las sesiones del año 2009, dedicadas a los protocolos de los tratamientos neurológicos.

Muchas veces el trabajo interno de un Servicio es poco reconocido, si no se manifiesta con publicaciones externas.

Creemos sin embargo que la labor asistencial es la base del trabajo de un servicio, aunque frecuentemente sea menos valorada.

Por ello sin olvidar las publicaciones científicas seguiremos con nuestro objetivo básico que es asistir al enfermo neurológico.

## Enfermedad cerebrovascular aguda

Bernardette Berra y Adrià Arboix.

Servei de Neurologia. Hospital Universitari Sagrat Cor.

### Definición

#### Enfermedad cerebrovascular

Las enfermedades cerebrovasculares están causadas por un trastorno circulatorio cerebral que altera transitoria o definitivamente el funcionamiento de una o varias partes del encéfalo. Existen diversos tipos de enfermedad cerebrovascular, según la naturaleza de la lesión producida en la isquemia cerebral y la hemorragia cerebral.

#### Isquemia cerebral

Se incluyen todas las alteraciones del encéfalo secundarias a un trastorno del aporte circulatorio, ya sea cualitativo o cuantitativo. Hablamos de isquemia cerebral focal cuando se afecta sólo una zona del encéfalo y de isquemia cerebral global cuando resulta afectado todo el encéfalo.

### Clasificación

Según el mecanismo causal de los accidentes vasculares cerebrales agudos podemos clasificarlos en :

#### 1. Isquémicos:

- a) Según su evolución temporal:
  - Accidente isquémico transitorio (AIT) menos de 1 hora.
  - Infarto cerebral establecido: debe transcurrir más de 1 hora.
  - Ictus reversible: mejora en el plazo de 3 semanas a su resolución o secuelas mínimas.
  - Ictus en evolución: empeoramiento después de las primeras horas.
- b) Según su etiología:
  - 1-Aterotrombótico: son factores de riesgo la HTA, DM, DL, tabaco, edad, SAOS (Sd. de apnea obstructiva del sueño).
  - 2-Cardioembólico: por fibrilación auricular, valvulopatías, IAM, miocardiopatías.
  - 3-Lacunar: afectación de pequeño vaso por lipohialinosis o microateromatosis. Estrecha relación con HTA y DM.
  - 4-Indeterminado.
  - 5-Etiología Inhabitual.

#### 2. Hemorrágicos:

- a) Hemorragia parenquimatosa: en la tomografía computarizada (TC) se observa sangre en el parénquima cerebral. Incluye la hemorragia lobular, la subcortical, la cerebelosa, la del tronco del encéfalo y la hemorragia intraventricular primaria o secundaria. La causa más importante es la HTA.
  - b) Hemorragia subaracnoidea: sangre entre la aracnoides y la piamadre. La causa más importante es la rotura de aneurisma. Se caracteriza por cefalea que en segundos alcanza gran intensidad y puede producir disminución del nivel de conciencia. Suele afectar más a personas jóvenes.
  - c) Hematoma subdural
  - d) Hematoma epidural
- Los dos últimos suelen ser secundarios a traumatismos craneoencefálicos y suelen requerir cirugía.

### Concepto y clínica

#### Isquemia cerebral focal

##### *Ataque isquémico transitorio*

El ataque isquémico transitorio (AIT) se define como un episodio de disfunción cerebral focal o monocular de duración inferior a 1 hora, causado por una insuficiencia vascular debida a una trombosis o por una embolia arterial asociada a cualquier enfermedad arterial, cardíaca o hematológica.

El AIT se clasifica en carotídeo, vertebrobasilar e indeterminado, y en función de sus manifestaciones clínicas puede ser retiniano (amaurosis fugaz o ceguera monocular transitoria), hemisférico cortical, lacunar o atípico. Cada uno de estos tipos de AIT tiene una fisiopatología, una clínica, un pronóstico y un tratamiento diferentes.

1. *Infarto cerebral ó Ictus isquémico.* Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía cortical o subcortical y localización carotídea o vertebrobasilar.
2. *Infarto cardioembólico.* Infarto generalmente de tamaño medio o grande, de topografía habitualmente cortical, en el que se evidencia, en ausencia de otra etiología, alguna de las siguientes cardiopatías embolígenas: un trombo o tumor intracardiaco, estenosis mitral reumática, prótesis aórtica o mitral, endocarditis, fibrila-

ción auricular, enfermedad del nodo sinusal, aneurisma ventricular izquierdo o acinesia después de un infarto agudo de miocardio, infarto agudo de miocardio (menos de tres meses) o hipocinesia cardiaca global.

3. *Enfermedad oclusiva de pequeño vaso arterial. Infarto lacunar.* Infarto de pequeño tamaño (<2 cm de diámetro) en el territorio de una arteria perforante cerebral, que suele ocasionar clínicamente un síndrome lacunar (hemiparesia motora pura, síndrome sensitivo puro, síndrome sensitivo motriz, hemiparesia atáxica y disartria-mano torpe) en un paciente con antecedente personal de hipertensión arterial u otros factores de riesgo vascular cerebral, en ausencia de otra etiología.
4. *Infarto cerebral de origen indeterminado.* Infarto de tamaño medio o grande, de localización cortical o subcortical, en el territorio carotídeo o vertebrobasilar, en el cual, tras un exhaustivo estudio diagnóstico, han sido descartados los subtipos aterotrombótico, cardioembólico, lacunar, o bien coexistía más de una posible etiología.
5. *Infarto de etiología inhabitual.* Ocasionado por una enfermedad sistémica, hematológica, infecciosa u otras.

### Ictus hemorrágico

Entre las enfermedades cerebrovasculares, el grupo de las hemorragias supone el 20% de los casos incidentes de ictus excluyendo las derivadas del trauma craneoencefálico. Conceptualmente, se trata de una extravasación de sangre dentro de la cavidad craneal, secundaria a la rotura de un vaso sanguíneo, arterial o venoso, por diversos mecanismos.

### Hemorragia intracerebral

La etiología más frecuente es la hipertensión arterial. Las principales causas son la angiopatía amiloide (propia de ancianos y probablemente la más frecuente después de la hipertensión), las malformaciones vasculares (aneurismáticas, malformaciones arteriovenosas), el uso de fármacos (anticoagulantes, estimulantes adrenérgicos) o tóxicos (alcohol, cocaína), enfermedades hematológicas (discrasias sanguíneas, coagulopatías), vasculopatías cerebrales, tumores primarios o metastásicos y otras causas.

Clínicamente suele instaurarse de modo agudo, con cefalea, focalidad neurológica, posible meningismo y frecuente alteración del nivel de conciencia. Sin embargo, la correlación de estos síntomas con el diagnóstico por neuroimagen es escasa, lo cual justifica su indicación. La sensibilidad de la TC craneal es cercana al 100% en la detección de hemorragias durante las primeras horas de evolución, incluso las de pocos milímetros, y además nos permitirá realizar el diagnóstico topográfico.

*Hemorragia o hematoma profundo.* Subcortical, sobre todo en los ganglios basales y el tálamo. El 50% de estas hemorragias se abren al sistema ventricular. Su principal factor de riesgo es la hipertensión arterial. Clínicamente ocasiona trastornos del lenguaje (hemisferio dominante) o síndrome parietal (hemisferio no dominante), junto con disfunción de

las vías largas neurológicas, pudiendo producirse también una alteración en el campo visual. Dependiendo del volumen y de las complicaciones inmediatas (herniación, apertura al sistema ventricular, hidrocefalia aguda), se asociará a trastorno del nivel de conciencia o coma.

*Hemorragia o hematoma lobular.* Cortical o subcortical, en cualquier parte de los hemisferios, aunque de cierto predominio en las regiones temporoparietales. De etiología más variada que las hemorragias profundas, cabe considerar las malformaciones vasculares, los tumores, las discrasias sanguíneas y la yatrogenia por anticoagulantes como las causas más frecuentes.

*Hemorragia o hematoma cerebeloso.* La presentación clínica usual es la cefalea súbita occipital o frontal, síndrome vestibular agudo y ataxia. Existirán diversos hallazgos exploratorios según el volumen, la localización, la extensión o la compresión del troncoencéfalo y la obstrucción del cuarto ventrículo. Por tanto, es muy común la asociación de síndrome cerebeloso, afectación de vías largas neurológicas y de nervios craneales, inestabilidad cardiovascular y disminución del nivel de conciencia. La etiología hipertensiva vuelve a ser la más frecuente.

*Hemorragia o hematoma del tronco cerebral.* La protuberancia es el asiento más común de las hemorragias del tronco, y el bulbo la topografía que se da más raramente. Suelen ser de extrema gravedad, excepto las lesiones puntiformes o de pequeño tamaño, que ocasionarán un síndrome alterno, con variable participación vestibular, de pares bajos, oculomotor y pupilar, o en casos excepcionales la clínica será compatible con la de un síndrome lacunar.

*Hemorragia intraventricular (HEIV).* Se considera HEIV secundaria si se debe a la irrupción de una hemorragia procedente del parénquima cerebral, casi siempre por hematomas hipertensivos de los ganglios de la base o del tálamo. Se llama HEIV primaria cuando la presencia de sangre se localiza exclusivamente a nivel ventricular.

### Hemorragia subaracnoidea

La hemorragia subaracnoidea (HSA) primaria se debe a la extravasación de sangre primaria y directamente en el espacio subaracnoideo. Esto la diferencia de la HSA secundaria, en la cual el sangrado procede de otra localización, como el parénquima cerebral o el sistema ventricular.

La causa más frecuente (85%) es la rotura de un aneurisma, seguida de la HSA perimesencefálica no aneurismática, de excelente pronóstico (el 10% de los casos), y finalmente una miscelánea de otras etiologías raras (vasculopatías, tumores, etc.).

La presentación clásica de cefalea brusca e intensa, meningismo y presencia de signos neurológicos focales es bastante recurrente, no es la única, y tienen un diagnóstico diferente, incluyendo diversas enfermedades médicas. Por tanto, el grado de sospecha deberá ser elevado ante la presencia de una cefalea atípica (la peor que hayan sufrido, muy intensa o distinta de las habituales, según refieren los pacientes), sobre todo si lleva asociado alguno de los siguientes signos y síntomas: pérdida de conciencia, diplopia,

crisis comiciales o signos neurológicos focales. La existencia de una hemorragia retiniana o subhialoidea en este contexto confirma la probabilidad diagnóstica.

La TC craneal es la prueba más habitual, indicada de urgencia; tiene una sensibilidad del 98% cuando se realiza en las primeras 12 horas de evolución, del 93% en las 24 horas. Se observa la presencia de sangre, hiperdensa, en el espacio subaracnoideo, en la convexidad o en las cisternas de la base, y permitirá detectar ciertas complicaciones (edema cerebral, hidrocefalia, infarto cerebral).

Si la TC craneal resulta negativa, equívoca o técnicamente inadecuada, el diagnóstico deberá confirmarse mediante punción lumbar. La existencia de líquido cefalorraquídeo hemorrágico es un indicador diagnóstico. Este tipo de hemorragia se ha relacionado con ciertos factores epidemiológicos, como el tabaquismo, la hipertensión arterial, el consumo de alcohol, la historia personal o familiar de HSA, la enfermedad poliquística renal, ciertas conectivopatías hereditarias (síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV, pseudoxantoma elástico, displasia fibromuscular), la anemia de células falciformes y el déficit de alfa1-antitripsina, entre otros.

El pronóstico funcional y vital dependerá en gran medida de la situación clínica al inicio de la enfermedad, así como de las complicaciones de la hemorragia, tanto médica como neurológica (resangrado, vasoespasmo, hidrocefalia) y de su etiología. La HSA que se confina a las cisternas peritruncales (HSA perimesencefálica), suele ser de etiología no aneurismática, y tiene un pronóstico más favorable.

## Diagnóstico diferencial de la enfermedad cerebro-vascular aguda

1. Migraña acompañada
2. Epilepsia focal
3. Síncope
4. Vértigo laberíntico
5. Tumores
6. Encefalopatía hipertensiva
7. Hematoma subdural y extradural traumáticos
8. Trastornos metabólicos: hipoglucemia, encefalopatía hepática
9. Infecciones: meningitis, encefalitis vírica.

## Esquema del protocolo de actuación en urgencias del ictus

- Anamnesis
- Exploración física
- Clasificación del ictus.
- Solicitud de pruebas complementarias para el estudio del ictus.
- Tratamiento general del ictus isquémico. Prevención y tratamiento de las complicaciones sistémicas.
- Prevención y tratamiento de las complicaciones neurológicas.

- Tratamiento específico del ictus isquémico.
- Derivación del paciente con ictus isquémico y hemorrágico.

## Actuación

### Anamnesis

#### Investigar:

Factores de riesgo vascular: HTA, cardiopatías, EVC previos, hipercolesterolemia, tabaquismo, traumatismo craneal reciente, anticoagulantes, isquemia transitoria, consumo de drogas, enfermedades sistémicas, anticonceptivos orales, historia familiar de trombosis o EVC, fiebre o antecedentes infecciosos los días previos.

Calidad de vida previa.

Enfermedad actual: modo de presentación (brusco o progresivo), tiempo de presentación (por la noche más típico de trombosis, al levantarse cardioembólico, con el esfuerzo más propio de la HSA).

Evolución: progresivo, establecido, autolimitado o AIT.

Estado actual: déficit neurológico y clínica acompañante.

### Exploración física

- Constantes vitales: presión arterial, frecuencia respiratoria y cardíaca, temperatura.
- Exploración: habitual completa
  - 1-Exploración neurológica completa, apuntando la hora en la que se ha realizado y repetirla a las 4 horas.
  - 2-Valoración del grado de déficit neurológico: escalas de NIHSS, Glasgow y Canadiense.
  - 3-Exploración clínica de los troncos supraaórticos y de los vasos que dependen de ellos (pulsos radiales, cubitales, soplos carotídeos y subclavios, TA en las dos extremidades superiores).
  - 4- Fondo de ojo.

## Clasificación del ictus de acuerdo a lo prioritario de su evaluación y tratamiento

### Prioridad 1

Valoración del paciente, solicitud de pruebas complementarias e inicio de control de Tensión Arterial y Glucemia, en primeros 15 minutos desde su llegada al servicio de urgencias.

Sospecha de Ictus isquémico de menos de 3 horas de evolución: Aviso al neurólogo y a UCI.

- El paciente debe estar consciente: E Glasgow  $\geq 10$
- Debe tener una vida basal con independencia para actividades básicas.

### Prioridad 2

Valoración del paciente, solicitud de pruebas complementarias e inicio de control de TA y Glucemia, en

primeros 30 minutos desde su llegada al servicio de urgencias..

- Ictus con tiempo de evolución de 3-12 horas. Aviso al neurólogo.
- Ictus con alteración del nivel de conciencia: E Glasgow <10.
- Accidente isquémico transitorio.

### Prioridad 3

Valoración del paciente, solicitud de pruebas complementarias e inicio de control de TA y Glucemia, en primeros 30 minutos desde su llegada al servicio de urgencias. Aviso al neurólogo en las 6 primeras horas.

- Ictus en paciente con vida basal con dependencia para actividades básicas.
- Ictus con tiempo de evolución de > de 12 horas.

### Solicitud de pruebas complementarias para el estudio del ictus

- Toma de constantes: TA, temperatura, Sat O2 y glucemia capilar
- Pruebas de Laboratorio: Hematología, parámetros de coagulación, bioquímica (electrolitos, glucosa, función renal)
- Rx de tórax
- ECG
- TAC CRANEAL/ RMN cerebral ( prioridad I)
- ECO DOPPLER DE TSA y/o DOPPLER TRANSCRANEALy/o angio RM intracraneal (a efectuar en menos de 48h)
- ECOCARDIOGRAFIA TRANSTORÁCICA (a efectuar en menos de 48 horas).
- En casos seleccionados se efectuará ecocardiografía transesofágica, Holter, angiografía cerebral, SPECT cerebral, EEG.

### Tratamiento general del ictus isquémico. Prevención y tratamiento de las complicaciones sistémicas

- Reposo en cama a 30 °
- Dieta: ABSOLUTA en prioridad I . Adecuada a su situación y antecedentes en demás prioridades. Debe evaluarse la presencia de disfagia para prevenir la posibilidad de broncoaspiración.
- FLUIDOTERAPIA:
  - Si el paciente está en dieta absoluta y no precisa tratamiento con insulina:
    - Se utilizará Suero Fisiológico: 2000cc al día con 10 mequivalentes de CLK en cada 500cc.
  - Si el paciente necesita tratamiento con insulina habrá que asegurar un aporte de al menos 100 gr. de glucosa al día, para ello se utilizará:
    - 2000 cc de glucosado al 5%
    - 2000 cc de glucosalino

- 1000cc de glucosado al 10% + 1000cc de fisiológico
- Con el aporte adecuado de CLK.
- Se recomienda la intubación y el soporte ventilatorio en los pacientes con compromiso de la vía aérea potencialmente reversible y administración de oxígeno a los pacientes con hipoxia (saturación de O2 < 92%).
- Durante las primeras 24 horas de evolución del ictus se debe evitar el uso de medicación antihipertensiva, a menos que las cifras tensionales estén por encima de 220/120 mm/hg. (185/110 en prioridad I).
  - Por vía intravenosa se pueden utilizar:
    - Labetalol: bolos de 10-20 mg cada 10-20 minutos hasta un máximo de 150mg, según respuesta. Como alternativa, después del primer bolo se puede administrar labetalol en infusión 1 -3 mg /min hasta conseguir respuesta.
    - Urapidil: 12.5-25 mg bolus IV, seguido de 5-40 mg/h perfusión IV. Indicado en pacientes con insuficiencia cardíaca, alteraciones en la conducción cardíaca o asma.
    - No deben utilizarse calcioantagonistas por vía sublingual por la hipotensión brusca que producen.
- Tratamiento de la hiperglucemia o hipoglucemia durante la fase aguda del ictus, procurando mantener al paciente normoglucémico (cifras de glucemia entre 80 y 150)
  - En pacientes no diabéticos conocidos con hiperglucemia se iniciara tratamiento con insulina rápida según la siguiente pauta:
    - Si 150 - 200: 4 UI insulina rápida subcutánea.
    - Si 201 - 250: 6 UI
    - Si 251 - 300: 8 UI
    - Si 301 - 350: 10 UI
    - Si > 350 realizar cetonuria:
      - Si positiva iniciar perfusión de insulina 0.1 ui.kg/hora con controles de glucemia cada 4 horas
      - Si negativa poner 10 UI y repetir glucemia en una hora
  - En pacientes diabéticos conocidos en tratamiento con antidiabéticos orales se iniciara tratamiento con insulina NPH a dosis de 0.3-0.5 unidades x kg, repartidas en tres dosis mas insulina rápida para control de hiperglucemia según pauta previa.
  - En pacientes en tratamiento con insulina, se mantendrá su dosis de insulina y se añadirá insulina rápida para control de hiperglucemia según pauta previa.
  - Se determinará glucemia capilar a su ingreso y cada 6 horas.
- Uso de antipiréticos (paracetamol o metamizol) en los pacientes con temperatura axilar superior a 37,4° C. Si la temperatura es mayor de 38 °C se realizará un estudio encaminado a determinar el origen del foco infeccioso, se sacarán muestras para hemocultivo y urocultivo, y se iniciará tratamiento con antibiótico de forma empírica. Si el

paciente no es alérgico a Penicilina se utilizará Augmentine 2 gr /8 horas iv.

- Se utilizará tratamiento médico para la profilaxis de la trombosis venosa profunda con CLEXANE 40mg/24 horas sc.

## Prevención y tratamiento de las complicaciones neurológicas

Las complicaciones neurológicas más frecuentes son el edema y la hipertensión intracraneal, las crisis epilépticas y la conversión hemorrágica del infarto cerebral.

### Hipertensión intracraneal

Ante la sospecha clínica de Hipertensión Intracraneal se deben tomar las siguientes medidas generales:

- Cabecera de la cama a 30°.
- Control de hipertermia.
- Control metabólico (saturación de o<sub>2</sub>, evitar alteraciones hidroelectrolíticas).
- Restricción de líquidos (1000-2000ml/24h), no utilizar soluciones glucosadas (hiposmolares).
- Evitar el uso de medicación antihipertensiva.
- Evitar vómitos.
- Evitar crisis epilépticas.

#### Tratamiento Médico:

- Uso de agentes osmóticos: Manitol en solución al 20% (presentación en ampollas de 50gr en 250 cc). Dosis de inicio 250cc (0,25 a 0,5 gr/ kg) a pasar en 15-20 minu-

tos, posteriormente 125cc/8 horas. Puede darse cada 6 horas. Se irá reduciendo progresivamente en 5 días. Se recomienda control de osmolalidad sanguínea, mantener entre 290-300 Mosmol/L.

- Furosemida 10mg/8h iv aislado o asociado a agentes osmóticos.
- Los corticoides o los barbitúricos NO deben emplearse en el edema cerebral de causa isquémica.

#### Tratamiento Médico en UCI:

- Hiperventilación. La hiperventilación puede ser útil en casos seleccionados en que la osmoterapia no sea suficiente, sin embargo, la hipocapnia produce vasoconstricción que podría comprometer la perfusión cerebral.
- Relajantes musculares.

#### Tratamiento quirúrgico del ICTUS isquémico:

- Drenaje de LCR solución de hidrocefalia obstructiva. Ejemplo: Infarto Cerebeloso.
- Craniectomía descompresiva: Infartos cerebrales extensos de la arteria cerebral media ("infarto maligno en la ACM"), infartos cerebelosos con compresión de tronco encefálico.

### Crisis epilépticas

- Se recomienda la administración de anticonvulsivantes a los pacientes que hayan presentado crisis comiciales repetidas, NO en las crisis aisladas y NUNCA como tratamiento profiláctico.
- Se recomienda utilizar fenitoína, ácido valproico o levetiracetam. En los pacientes con cardiopatía de base se puede utilizar ácido valproico.

## Infarto cerebral de menos de tres horas de evolución. Prioridad I.

### Tratamiento con trombolisis iv con alteplasa (t-PA).

Tabla. Tratamiento trombolítico con t-PA

|   |
|---|
| <p><b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con diagnóstico de infarto cerebral y duración de los síntomas menor de 3 horas.</li> <li>• Ausencia de hemorragia intracraneal en la TAC de cráneo o en RMN de cráneo (DWI-PWI, T2*, FLAIR).</li> <li>• Edad entre 18 y 80 años.</li> </ul> <p><b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duración de los síntomas imprecisa o mayor de 3 horas.</li> <li>• Clínica de infarto cerebral con déficit leve (gravedad del ICTUS evaluada mediante NIHSS menor de 4 -excepto cuando se trate de hemianopsia o afasia aislada- o rápida mejoría clínica.</li> <li>• Clínica de infarto cerebral con déficit grave &gt;25 puntos en escala NIHSS.</li> <li>• Antecedente de hemorragia intracraneal.</li> <li>• Sospecha clínica de hemorragia subaracnoidea a pesar de TAC craneal o RMN craneal normal.</li> <li>• Intervención neuroquirúrgica intracraneal, traumatismo craneoencefálico o infarto cerebral en los últimos 3 meses.</li> <li>• Cifras de TA elevadas en el momento del tratamiento. TAS &gt;185mmHg o TAD&gt;110mmHg (en 3 ocasiones separadas por 10 minutos o que requiera tratamiento IV continuo).</li> <li>• Crisis epiléptica al inicio del infarto cerebral.</li> <li>• Hemorragia digestiva o urinaria en los últimos 21 díasAntecedente de malformación arteriovenosa, tumor o aneurisma cerebral.</li> <li>• Cifras de glucemia &lt; de 50 mg/dl o &gt; de 400 mg/dl.</li> </ul> |
|---|

- Cirugía mayor en los últimos 14 días o punción lumbar en los últimos 7 días.
- Punción arterial en lugar no accesible a la compresión en los últimos 7 días.
- Infarto agudo de miocardio o pericarditis post-infarto agudo de miocardio en los últimos tres meses.
- Evidencia de sangrado activo a fractura traumática en la exploración.
- Antecedente de alteración en coagulación.
- Uso de anticoagulantes orales con INR > de 1.7 en análisis de urgencia, uso de heparina en las últimas 48 horas con TTPA alargado en análisis de urgencia, plaquetas < de 100.000/mm<sup>3</sup>.
- Signos de infarto cerebral extenso establecido en TAC de cráneo (hipodensidad extensa o efecto de masa) o en RNM DWI / PWI de cráneo (área extensa de alteración en difusión con ADC bajo y sin diferencias entre áreas de perfusión y difusión).

#### PAUTA DE ADMINISTRACIÓN DE tPA

- Se administrarán 0.9 mg/kg, siendo la dosis máxima 90 mg.
- 10% de la dosis total se administra en bolo durante un minuto.
- El resto de la dosis se administra en infusión continua durante una hora.
- No se administrará heparina, aspirina o anticoagulantes orales en las siguientes 24 h.

Decisión final de la inclusión: La inclusión final de los pacientes se hará por el neurólogo previa consulta y acuerdo con los distintos especialistas que intervienen en el proceso de la toma de decisión.

### Procedimientos a observar en el tratamiento del paciente con ictus en fase aguda

Si el paciente ha recibido tratamiento trombolítico seguirá el protocolo de tratamiento del ictus en fase aguda en la UCI con las siguientes particularidades.

#### Control de cifras de tensión arterial

- La TA debe ser inferior a 185/110 antes de iniciar la infusión de alteplasa.
- Si la TA > 185/110 administrar uno o dos bolos de 10-20 mg de labetalol iv separados 20 minutos y/o parche de nitroglicerina sc.
- Si con estas medidas no baja la TA, no debe administrarse trombolisis.
- Se monitorizará la tensión arterial cada 15 minutos durante la infusión y la primera hora tras la misma, cada 30 minutos durante las siguientes 6 horas y cada hora hasta completar 24 horas.
- Si TA diastólica > 140 mm/Hg se administrará nitroprusiato sódico iv en infusión de 0.5 a 10 mg/Kg/min.
- Si TA sistólica > 230 mm/hg o TA diastólica 121-140, se administrará labetalol iv 20 mg en bolo que se puede repetir cada 10-20 minutos hasta un máximo de 150 mg. Como alternativa, después del primer bolo se puede administrar labetalol en infusión 1-3 mg/min hasta conseguir respuesta. Otra alternativa es el uso de Urapidilo 12.5-25 mg bolus IV, seguido de 5-40 mg/h perfusión IV. Si no se consigue, se puede administrar nitroprusiato.
- Si TA sistólica 180-230 o TA diastólica 105-120 en dos lecturas separadas 10 minutos, se seguirán los pasos del punto anterior. En ambos casos es importante recordar otras medidas que contribuyen a un descenso de cifras tensionales como el control analgésico o medidas de sedación.

### Manejo de la hemorragia intracraneal por trombólisis

Debe sospecharse cuando aparece deterioro neurológico, cefalea intensa, vómitos o elevación aguda de la TA.

- Ante la sospecha:
- Detener la infusión de t-PA.
- Realizar TC craneal urgente.
- Si se confirma la hemorragia:
- Solicitar valoración por hematología.
- Considerar la transfusión de concentrado de fibrinógeno, plasma fresco congelado y 6-8 unidades de plaquetas.
- Solicitar valoración por neurocirugía para posible descompresión.

### Infarto cerebral sin criterios de tratamiento fibrinolítico

#### Etiología no cardioembólica

- AAS 300mg cada 24h, AAS (300 mg cada 24 h) más dipiridamol (200 mg dos veces al día), clopidogrel 75 mg/24h ó triflusal 600 mg/24h.
- Empezando antiagregación de la manera más precoz posible.
- En caso de intolerancia a la AAS, alergia o fracaso terapéutico con AAS, se utilizará Clopidogrel 75mg/24h.
- En caso de déficit neurológico en progresión, AITs de repetición a pesar del tratamiento antiagregante adecuado, sospecha de disección arterial, trombosis de seno venoso, oclusión de arteria basilar: Si no existe contraindicación y tras comentarlo con neurología, plantear el tratamiento anticoagulante. A dosis terapéutica con heparina sódica ev.

#### Etiología cardioembólica

- Infartos que afectan a un territorio parcial de la Arteria Cerebral Media (tipo PACI, LACI) o al territorio vertebrobasilar (POCI), si no existe contraindicación y tras comentarlo con neurología, se podría iniciar tratamiento anticoagulante en fase aguda.

- Infartos extensos (tipo TACI), se puede anticoagular en fase aguda con heparina sódica EV y se aplicará el tratamiento antitrombótico descrito previamente teniendo en cuenta que la APTT debe situarse en 1.5-2.
- Si el paciente se encuentra en tratamiento con SINTROM, se comentará con neurólogo de guardia.
- A estas medidas terapéuticas se añadirá todo el tratamiento médico que venía realizando el paciente, con la excepción del tratamiento antihipertensivo que se retirará en la fase aguda (Aplicar protocolo de HTA en fase aguda)
- El beneficio neuroprotector de la CITICOLINA a dosis de 1000 mg/12 horas iv. o vo., durante seis semanas

está en estudio.

### Derivación del paciente con ictus isquémico

- Ictus agudo, con duración de los síntomas inferior a 24 horas, déficit neurológico inestable o déficit progresivo, necesidad de un tratamiento específico: hospitalización convencional en Unidad de Ictus (UIC).
- Pacientes con ictus, con secuelas neurológicas graves, demencia, patología asociada grave, sin disfagia: valorar alta con UHD.

### Escala de infarto cerebral del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIHSS)

| PARAMETRO  | PUNTUACIÓN | PARAMETRO  | PUNTUACIÓN |
|--|------------|--|------------|
| <b>ESTADO DE CONSCIENCIA</b>                               |            | <b>ORIENTACIÓN</b>   |            |
| • Alerta   | 0          | • Bien orientado en las 3 esferas                          | 0          |
| • Somnoliento  | 1          | • Orientado parcialmente                                   | 1          |
| • Estuporoso   | 2          | • Totalmente desorientado o no responde                    | 2          |
| • Coma (con o sin decorticación o descerebración)          | 3          |  |            |
| <b>OBEDIENCIA A ÓRDENES SENCILLAS</b>                      |            | <b>MIRADA CONJUGADA</b>                                    |            |
| • Abre y cierra los ojos al ordenársele                    | 0          | • Normal   | 0          |
| • Obedece parcialmente                                     | 1          | • Paresia o parálisis parcial de la mirada conjugada       | 1          |
| • No obedece órdenes                                       | 2          | • Desviación forzada de la mirada conjugada                | 2          |
| <b>CAMPOS VISUALES</b>                                     |            | <b>PARESIA FACIAL</b>                                      |            |
| • Normal   | 0          | • Ausente  | 0          |
| • Hemianopsia parcial                                      | 1          | • Paresia leve   | 1          |
| • Hemianopsia completa                                     | 2          | • Paresia severa o parálisis total                         | 2          |
| • Hemianopsia bilateral completa (ceguera cortical)        | 3          |  |            |
| <b>FUERZA MSD</b>  |            | <b>FUERZA MSI</b>  |            |
| • Normal (5/5)   | 0          | • Normal (5/5)   | 0          |
| • Paresia Leve (4/5)                                       | 1          | • Paresia Leve (4/5)                                       | 1          |
| • Paresia Moderada (3/5)                                   | 2          | • Paresia Moderada (3/5)                                   | 2          |
| • Paresia Severa (2/5)                                     | 3          | • Paresia Severa (2/5)                                     | 3          |
| • Paresia Muy Severa (1/5)                                 | 4          | • Paresia Muy Severa (1/5)                                 | 4          |
| • Parálisis (0/5) o no evaluable (amputación, sinartrosis) | 9          | • Parálisis (0/5) o no evaluable (amputación, sinartrosis) | 9          |
| <b>FUERZA MID</b>  |            | <b>FUERZA MII</b>  |            |
| • Normal (5/5)   | 0          | • Normal (5/5)   | 0          |
| • Paresia Leve (4/5)                                       | 1          | • Paresia Leve (4/5)                                       | 1          |
| • Paresia Moderada (3/5)                                   | 2          | • Paresia Moderada (3/5)                                   | 2          |
| • Paresia Severa (2/5)                                     | 3          | • Paresia Severa (2/5)                                     | 3          |
| • Paresia Muy Severa (1/5)                                 | 4          | • Paresia Muy Severa (1/5)                                 | 4          |
| • Parálisis (0/5) o no evaluable (amputación, sinartrosis) | 9          | • Parálisis (0/5) o no evaluable (amputación, sinartrosis) | 9          |
| <b>ATAXIA</b>  |            | <b>Sensibilidad</b>  |            |
| • Sin Ataxia   | 0          | • Normal   | 0          |
| • Presente en un miembro                                   | 1          | • Hipoestesia leve a moderada                              | 1          |
| • Presente en dos miembros                                 | 2          | • Hipoestesia severa o anestesia                           | 2          |

| LENGUAJE                                       |   | DISARTRIA                                |   |
|--|---|--|---|
| • Normal                                       | 0 | • Articulación Normal                    | 0 |
| • Afasia leve a moderada                       | 1 | • Disartria leve a moderada              | 1 |
| • Afasia severa                                | 2 | • Disartria severa, habla incomprensible | 2 |
| • Mutista o con ausencia de lenguaje oral      | 3 | • Intubado o no evaluable                | 3 |
| ATENCIÓN                                       |   |  |   |
| • Normal                                       | 0 |  |   |
| • Inatención a uno o dos estímulos simultáneos | 1 |  |   |
| • Hemi-inatención severa                       | 2 |  |   |

### Escala Canadiense

#### A. Funciones mentales

- Nivel de conciencia
  - Alerta 3
  - Somnoliento 1,5
- Orientación
  - Orientado 1
  - Desorientado / no valorable 0
- Lenguaje
  - Normal 1
  - Déficit de expresión 0,5
  - Déficit de comprensión 0

#### B. Funciones motoras

Si existe afectación del hemisferio derecho (extremidades izquierdas) aplicar B1.

Si existe afectación del hemisferio izquierdo, con afectación del lenguaje, aplicar B2.

#### B1

- Cara
  - Ninguna 0,5
  - Presente 0
- Brazo (proximal)
  - Ninguna 1,5
  - Moderada 1
  - Significativa 0,5
  - Total 0
- Brazo (distal)
  - Ninguna 1,5
  - Moderada 1
  - Significativa 0,5
  - Total 0
- Pierna
  - Ninguna 1,5
  - Moderada 1
  - Significativa 0,5
  - Total 0

#### B2

- Cara
  - Ninguna 0,5
  - Presente 0
- Brazo
  - Ninguna 1,5
  - Presente 0
- Pierna
  - Ninguna 1,5
  - Presente 0

Puntuación máxima 10

### Escala de Rankin modificada

0. Asintomático.

1. Incapacidad no significativa pese a la existencia de síntomas: capaz de realizar su trabajo y actividad habituales.

2. Incapacidad ligera: incapaz de realizar todas sus actividades previas, capaz de realizar sus necesidades personales sin ayuda.

3. Incapacidad moderada: requiere alguna ayuda, capaz de caminar sin ayuda de otra persona.

4. Incapacidad moderadamente grave: incapaz de caminar sin ayuda, incapaz de atender sus necesidades sin ayuda.

5. Incapacidad grave: limitado a cama, incontinencia, requiere cuidados de enfermería y atención constante.

6. Muerte.

### Escala de Hunt y Hess

• Grado I: Cefalea mínima, situación neurológica normal.

• Grado II: Cefalea moderada, meningismo. Ausencia de déficit neurológico salvo afectación de algún par craneal aislado.

• Grado III: Confusión persistente o déficit focal neurológico.

• Grado IV: Estupor.

• Grado V: Coma.

### Índice de Barthel

#### Alimentación

- Dependiente 0

- Necesita alguna ayuda (cortar, untar) 5

- Independiente 10

#### Baño

- Necesita ayuda 0

- Independiente 5

#### Aseo personal

- Necesita ayuda 0

- Independiente 5

#### Vestirse y desvestirse

- Dependiente 0

- Necesita ayuda parcial 5

- Independiente 10

#### Control anal

- Incontinente 0

- Incontinencia ocasional 5

- Contigente 10

**Control vesical**

- Incontinente 0
- Incontinencia ocasional 5
- Continente 10

**Uso del cuarto de baño**

- Dependiente 0
- Necesita alguna ayuda 5
- Independiente 10

**Traslado de cama-silla**

- Imposible 0
- Ayuda importante, puede sentarse 5
- Ayuda mínima (verbal o física) 10

- Independiente 15

**Paseo**

- Imposible 0
- Independiente en silla de ruedas 5
- Con ayuda de una persona 10
- Independiente 15

**Subir y bajar escaleras**

- No puede 0
  - Necesita ayuda 5
  - Independiente 10
- Puntuación total 100

TABLA 4. PRINCIPALES REGISTROS HOSPITALARIOS DE ICTUS PUBLICADOS A PARTIR DEL AÑO 1995

| Año  | Nombre   | Primer autor    | País      | n °   | Tiempo     |
|------|--|-----------------|-----------|-------|------------|
| 1996 | The Tel Aviv SR                                  | Bornstein N     | Israel    | 3.600 | (6 años)   |
| 1997 | The National Taiwan Hospital SR                  | Yip P-K         | Taiwan    | 676   | (1 año)    |
| 1997 | The Besançon SR                                  | Moulin T        | Francia   | 2.500 | (7 años)   |
| 1998 | The Ege SR                                       | Kumral E        | Turquía   | 2.000 | (4 años)   |
| 1998 | The Barrow Neurological Institute S Database     | Frey JL         | EEUU      | 1.717 | (6 años)   |
| 1999 | The Barcelona Stroke Registry                    | Martí-Vilalta J | España    | 3.577 | (17 años)  |
| 1999 | South London SR                                  | Stewart JA      | Inglad    | 612   | (2 años)   |
| 1999 | The Arcadia SR                                   | Vemmos KN       | Grecia    | 555   | (2 años)   |
| 2000 | The Athens SR                                    | Vemmos KN       | Grecia    | 1.042 | (5 años)   |
| 2000 | The North East Melbourne S Incidence Study       | Thrift AG       | Australia | 353   | (1 año)    |
| 2000 | The Sagrat Cor Hospital of Barcelona SR          | Arboix A        | España    | 2.000 | (10 años)  |
| 2001 | Yonsei SR  | Lee BI          | Corea S   | 1000  | (5 años)   |
| 2001 | The German Stroke Data Bank                      | Grau AJ         | German    | 5017  | (2 años)   |
| 2002 | SDB of Nizam's Institute of Medical Sciences     | Kaul S          | India     | 392   | (1 años)   |
| 2003 | The Hunter Region Stroke Data Base*              | Wang Y          | Australia | 3.803 | (6 años)   |
| 2004 | The Barbados Register of Stroke                  | Corbin DOC      | Barbados  | 352   | (1 año)    |
| 2004 | Registry of the Canadian Stroke Network*         | Kapral MK       | Canadá    | 1.701 | (9 meses)  |
| 2004 | Northern Portugal Stroke Data Base               | Correia M       | Portugal  | 688   | (2 años)   |
| 2004 | N England Medical Center Posterior Circulation R | Caplan L        | USA       |       |            |
| 2005 | The Hallym SR                                    | Lee B-Ch        | Corea S   | 1.654 | (7 años)   |
| 2005 | The Scottish Borders Stroke Study                | Syme PD         | Escocia   | 790   | (2 años)   |
| 2005 | The Paul Coverdell National Acute SR*            | Reeves MJ       | EEUU      | 6.867 | (13 meses) |
| 2007 | The Khorasan Stroke Registry                     | Ghandehari K    | Iran      | 1.392 | (5 años)   |
| 2007 | The Lausanne Stroke Registry**                   | Carrera E       | Suiza     | 5.759 | (25 años)  |
| 2009 | The Sagrat Cor Hospital of Barcelona SR**        | Arboix A        | Spain     | 2.416 | (19 años)  |

\*Registros multicéntricos; SR: Stroke registry; S: Stroke.

\*\*Registros que analizan aspectos comparativos y evolutivos en el propio stroke registry.

Entre paréntesis tiempo de reclutamiento de los pacientes incluidos.

## BIBLIOGRAFIA

1. Arboix A, Díaz J, Pérez-Sempere A, Álvarez Sabin J por el comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos Guías Oficiales de la Sociedad Española de Neurología No. 3, Prous Science, Barcelona, 2006, pp=1-63.
2. European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee: European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management - Update 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:457-507.
3. European Stroke Initiative: European Stroke Initiative recommendations for stroke management. European Stroke Council, European Neurological Society and European Federation of Neurological Societies. *Cerebrovasc Dis* 2000;10:335-351.
4. European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee: European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management - Update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:311-337.
5. Hackett ML, Anderson CS, House AO: Management of depression after stroke: a systematic review of pharmacological therapies. *Stroke* 2005;36:1098-1103.
6. Bhogal SK, Teasell R, Foley N, Speechley M: Heterocyclics and selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment and prevention of poststroke depression. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1051-1057.
7. Anderson CS, Hackett ML, House AO: Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003689.
8. House AO, Hackett ML, Anderson CS, Horrocks JA: Pharmaceutical interventions for emotionalism after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003690.
9. Lindgren I, Jonsson AC, Norrving B, Lindgren A: Shoulder pain after stroke: a prospective population-based study. *Stroke* 2007;38:343-348.
10. Vuagnat H, Chantraine A: Shoulder pain in hemiplegia revisited: contribution of functional electrical stimulation and other therapies. *J Rehabil Med* 2003;35:49-54.
11. Price CI, Pandyan AD: Electrical stimulation for preventing and treating post-stroke shoulder pain: a systematic Cochrane review. *Clin Rehabil* 2001;15:5-19.
12. Ada L, Foongchomcheay A, Canning C: Supportive devices for preventing and treating subluxation of the shoulder after stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003863.
13. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A: Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001133.
14. Satkunam LE: Rehabilitation medicine: 3. Management of adult spasticity. *CMAJ* 2003; 169.

## Conceptos, criterios y tratamiento de la demencia

Cecilia Targa Benet

Servicio de Neurología. Hospital Universitari Sagrat Cor

### Concepto de demencia

- La demencia es un síndrome clínico de etiología orgánica y causa multifactorial.
- Es un síndrome que conlleva deterioro global de las facultades intelectivas respecto a un nivel previo y trastornos conductuales.
- La conciencia debe estar preservada.
- Este deterioro implica una afectación de las capacidades funcionales del sujeto, suficientes para interferir en sus actividades personales, familiares y sociales.
- El curso evolutivo es crónico, pero no necesariamente irreversible ni progresivo.

Criterios diagnósticos del DSM-IV para el diagnóstico de demencia:

#### (A) Desarrollo de déficits cognitivos múltiples

1. Alteración de la memoria: registro, retención, evocación y reconocimiento.
2. Una o más de las siguientes alteraciones cognitivas:
  - (a) Afasia
  - (b) Apraxia
  - (c) Agnosia
  - (d) Trastorno de la función ejecutiva: Pensamiento abstracto, planificación de objetivos e iniciar, secuenciar y detener un comportamiento complejo.

(B) Alteración de la vida familiar, social y profesional.

(C) Declinar del funcionamiento intelectual con respecto a su nivel previo

### Criterios de la SEN para el diagnóstico de demencia

Alteraciones de al menos dos de las siguientes áreas cognitivas:

- (a) Atención/concentración
- (b) Lenguaje
- (c) Gnosias
- (d) Memoria

- (e) Práxias
- (f) Funciones visuoespaciales
- (g) Funciones ejecutivas
- (h) Conducta

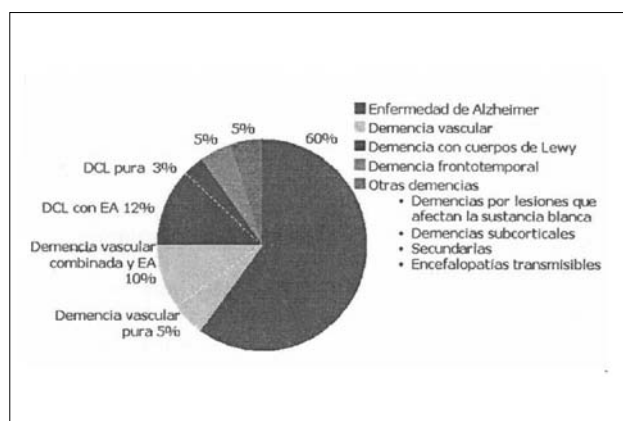
Estas alteraciones deben ser:

- (a) Adquiridas.
- (b) Objetivadas en la exploración neuropsicológica.
- (c) Persistentes durante semanas o meses y constatadas en el paciente con nivel de conciencia normal.

### Clasificación general de las demencias

|                 |  |   |
|-----------------|--|---|
| Etiológica      | Degenerativas<br>Vasculares<br>Mixtas<br>Secundarias o sintomáticas                                      |   |
| Etiopatogénicas | Primarias / Secundarias  |   |
| Topográficas    | Corticales   | • Temporoparietal : Enfermedad de Alzheimer<br>• Frontotemporal : Demencia frontal<br>• De inicio focal : Disfasia primaria progresiva. |
|                 | Subcorticales  | • Degeneración corticobasal<br>• Enfermedad de Parkinson  |
|                 | Mixtas   | • Enfermedad por Cuerpos de Levý  |
| Diagnóstica     | Demencia predominante<br>Demencia con otras alteraciones neurológicas<br>Demencia con síntomas generales |   |
| Terapéutica     | Reversibles  | Totalmente / Parcialmente   |
|                 | Irreversibles  |   |

### Principales enfermedades que determinan demencia en la práctica clínica habitual



### Diagnóstico diferencial de los cuadros de demencia más frecuentes

|                              | Enfermedad de Alzheimer                                  | Demencia Frontotemporal                    | Demencia con cuerpos Lewy                   | Demencia vascular             |
|------------------------------|--|--|---|-------------------------------|
| <b>Clinica Cognitiva</b>     | S. Amnésico<br>S. Apráxico<br>S. Afásico<br>S. Agnóstico | S. Disejectivo<br>S. Disfásico             | Trastornos visuoespaciales<br>S. Amnésico   | S. Amnésico<br>S. Disejectivo |
| <b>Clinica Conductual</b>    | Inicio normal  | Desinhibición<br>Apatía / abulia           | Psicosis<br>Alucinaciones                   | Depresión<br>Apatía/ abulia   |
| <b>Clinica Motora</b>        | Inicio normal  | Inicio normal                              | Signos parkinsonianos                       | Marcha atáxica                |
| <b>Pruebas Diagnósticas</b>  | Atrofia difusa   | Atrofia frontal<br>Hipometabolismo frontal | Atrofia difusa<br>Hipometabolismo occipital | Áreas isquémicas              |
| <b>Otros datos asociados</b> | Hipometabolismo parietal bilateral                       | Enfermedad motoneurona                     | Alteración sueño REM<br>Disautonomía        | Signos focales                |

### Clasificación de demencias degenerativas según sus bases moleculares y genéticas

Las demencias degenerativas primarias son enfermedades neurodegenerativas que afectan principalmente al encéfalo, y tienen en común el hecho de estar asociadas a la agregación y al depósito cerebral de material proteico de diversa índole.

¿Las demencias degenerativas primarias son proteinopatías cerebrales y tienen en común un mismo mecanismo patogénico?

La expresión clínica está relacionada fundamentalmente con la distribución neuroanatómica de estos depósitos proteicos. Cada tipo de depósito proteico tiende a una determinada topografía y con ello un perfil clínico concreto. Pero no de forma unívoca, de manera que un mismo perfil clínico se asocia a diversos depósitos, como ocurre en la DFT.

También ocurre que un depósito proteico similar se puede manifestar clínicamente de forma variada, como sucede en el caso de las tapatías.

| ENFERMEDAD   | MOLÉCULA / PROTEÍNA   |
|--|---|
| <b>Enfermedades degenerativas en las que la demencia es una de las manifestaciones principales</b> |   |
| Enfermedad de Alzheimer  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Amiloide beta</li> <li>Presenilina 1</li> <li>Presenilina 2</li> </ul> |
| Degeneración frontotemporal <sup>1</sup>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Proteína tau</li> <li>Programulina</li> <li>TDP-43</li> </ul>          |
| Demencia con cuerpos de Lewy   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sinucleína alfa</li> <li>Sinucleína beta</li> </ul>                    |
| Demencia por priones <sup>2</sup>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prión</li> </ul>   |
| Encefalopatía familiar con cuerpos de neuroserpina   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Neuroserpina</li> </ul>  |
| <b>Enfermedades degenerativas en las que la demencia puede formar parte del cuadro clínico</b>     |   |
| Corea de Huntington  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Huntingtina</li> </ul>   |
| Pseudoenfermedad de Huntington tipo 2  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Junctofilina 3</li> </ul>  |
| Degeneración corticobasal  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Proteína tau</li> </ul>  |
| Parálisis supranuclear progresiva  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Proteína tau</li> </ul>  |
| Enfermedad de Parkinson  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sinucleína alfa</li> <li>Parkina</li> </ul>                            |
| Enfermedad de la motoneurona   | <ul style="list-style-type: none"> <li>TDP-43</li> <li>Ubiquitina</li> </ul>                                  |
| Atrofias multisistémicas   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Sinucleína alfa</li> </ul>   |
| Heredotaxias   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Múltiples</li> </ul>   |

(<sup>1</sup>) Sinónimo: Degeneración lobar frontotemporal Incluye demencia frontal, afasia progresiva primaria, demencia semántica y trastornos comprendidos en el complejo Pick.

(<sup>2</sup>) Incluye la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y variantes, la enfermedad de Gerstmann-Strausler-Scheinker, el insomnio familiar mortal y la pseudo-enfermedad de Huntington tipo 1, cuya causa es una mutación que da lugar a la adición de ocho repeticiones extra en el octapéptido de la proteína priónica.

### Clasificación de la demencia vascular

Bajo la denominación de demencia vascular se incluye un grupo de entidades clinicopatológicas en las que un daño cerebral vascular isquémico o hemorrágico produce un deterioro de diversas funciones cognitivas y conductuales que interfieren con la funcionalidad del individuo.

Las causas son distintas y los mecanismos etiopatogénicos diversos. Las manifestaciones clínicas y correlatos radiológicos son dispares, es por ello que solemos hablar de demencias vasculares.

| Demencia post-ictus                      |   |
|--|---|
| <b>Demencia vascular</b>                 | Multifarto (múltiples infartos de vaso grande)<br>DV subcortical isquémica (síndrome de Binswanger) <ul style="list-style-type: none"> <li>Patología de vaso pequeño</li> <li>Arteriosclerosis hipertensiva, diabética</li> <li>CADASIL</li> <li>Angiopatia amiloide esporádica / familiar</li> </ul> |
|  | Demencia por infarto estratégico <ul style="list-style-type: none"> <li>Vaso grande (giro angular, prosencéfalo basal, arteria cerebral posterior o anterior)</li> <li>Vaso pequeño (lagunas talámicas o en ganglios basales, rodilla de la cápsula interna)</li> </ul>                               |
|  | Demencia por hipoperfusión <ul style="list-style-type: none"> <li>Encefalopatía anóxica-isquémica difusa</li> <li>Vulnerabilidad selectiva (necrosis laminar, <math>\zeta</math>esclerosis hipocámpica?)</li> </ul>   |
|  | Infartos fronterizos  |
| <b>Demencia hemorrágica</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipertensiva</li> <li>Angiopatia amiloide</li> </ul>   |
| <b>Demencia mixta</b>                    |   |
| <b>Deterioro cognitivo leve vascular</b> |   |

### Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa crónica que produce:

• **SÍNTOMAS COGNITIVOS:**

La intensidad y el grado de afectación de las distintas funciones determinan el grado de demencia.

Son síntomas iniciales de la enfermedad la pérdida de memoria a corto plazo con preservación de la memoria remota: Son quejas frecuentes el olvido de citas, pérdida de objetos y la reiteración de conversaciones a sus familiares.

Con la progresión de la enfermedad se configuran los síntomas cardinales de la misma.

– Aparecen trastornos del:

- Lenguaje (afasia nominal)
- Práxicos (coordinación motora)
- Gnósticos (gnosia visual)

Estos síntomas forman el síndrome clínico “AFASO-APRAXICO -GNOSICO”

Progresivamente aparecen alteración de funciones ejecutivas y desorientación temporo-espacial.

• **SÍNTOMAS CONDUCTUALES:**

Su curso es fluctuante a lo largo de la enfermedad.

Los trastornos conductuales no suelen ser relevantes en la EA inicial.

La depresión y distímia son frecuentes al inicio de la enfermedad.

En fases moderadas y severas de la enfermedad aparecen agitación, vagabundeo nocturno, apatía, abulia e ideas delirantes.

Las alucinaciones son menos frecuentes.

**• SÍNTOMAS FUNCIONALES**

El deterioro cognitivo y los trastornos de comportamiento producen una REPERCUSIÓN EN LAS ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA precisando ayuda para las actividades cotidianas cuando la demencia es grave.

**Criterios sen para el diagnòstico clinico de la enfermedad de Alzheimer**

**I - DEMENCIA**

- Inicio en la edad adulta.
- Instauración insidiosa, referida en meses o años.
- Evolución lentamente progresiva.
- Afectación precoz de la memoria y de la capacidad de aprendizaje objetivada en la exploración.

**II - AUSENCIA EN LAS FASES INICIALES DE**

- Parkinsonismo espontáneo.
- Inestabilidad de la marcha y caídas frecuentes.
- Síndrome cerebeloso.
- Síndrome piramidal.
- Alucinaciones visuales.
- Depresión mayor.
- Alteraciones destacadas del comportamiento.

**III - EXCLUSION DE OTRAS CAUSAS DE DEMENCIA**

- A través de las pruebas complementarias estándar
- Ausencia de ictus reciente (6 meses).

**IV - APOYAN EL DIAGNOSTICO**

- Alteración en la capacidad de denominar objetos en la fase inicial de la demencia.
- Alteraciones de la comprensión verbal de la fluidez verbal categorial y de la orientación visuoespacial en estadios iniciales.
- Presencia de uno o dos alelos e4 en el gen que codifica la Apolipoproteína E (Apo E).
- Atrofia de los complejos hipocámpicos (región temporomesial) en neuroimagen estructural, mayor que la del resto de la corteza cerebral en la fase inicial de la demencia.
- Hipometabolismo o hipoperfusión bilateral en áreas corticales temporoparietales, en PET o SPECT.
- Reducción del péptido bA42 e incremento simultáneo de la proteína t en LCR.

**V - HACEN IMPROBABLE EL DIAGNOSTICO**

- Predominio de las dificultades en el componente expresivo del lenguaje con respecto a las alteraciones de la comprensión y de otros aspectos semánticos.

- Bradipsíquia intensa en fases iniciales.
- Fluctuaciones acusadas y frecuentes de las funciones cognitivas.
- Parálisis de la mirada vertical.
- Aparición de incontinencia urinaria de causa no urológica en la fase inicial de la demencia.
- Atrofia (neuroimagen estructural) o hipoperfusión o hipometabolismo (neuroimagen funcional) exclusiva en lóbulos frontales o/y poios temporales en estadio intermedio o avanzado de la demencia.
- EEG o cartografía cerebral normal en estadios avanzados de la demencia.

**Fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer**

**Factores de riesgo y de protección en la enfermedad de alzheimer**

| Factores de riesgo   | Factores de riesgo dudosos                | Factores de protección                | Factores de protección  |
|--|---|---------------------------------------|---|
| (A) Edad<br>(B) ApoE e-4<br>(C) Síndrome de Down<br>(D) Deterioro cognitivo leve<br>(E) Factor Riesgo Vascular | (F) Tabaquismo<br>(G) Traumatismo craneal | (H) Educación<br>(I) Actividad física | (J) AINE<br>(K) Estatinas<br>(L) Antioxidantes<br>(M) Trastorno hormonal<br>(N) Alcohol<br>(O) Grasas poliinsaturadas |

**Cascada del amiloide cerebral: etiopatogenia de la formación de placas neuríticas o seniles**

En las dos últimas décadas se ha avanzado en el conocimiento del papel etiopatogénico de la proteína amiloidea en la génesis de las placas

- La proteína precursora del amiloide (PPA) es una proteína transmembrana neuronal que se acumula de forma patológica en los pacientes con EA tras sufrir un proceso enzimático específico.
- La porción extracelular de la PPA sufre un proceso de proteólisis mediado por tres enzimas: la alfa, beta y gamma secretasa.

Cuando la PPA es partida por la beta y gama-secretasas se producen fragmentos betaamiloideos 1-42 que se depositan en el cerebro y forman agregados insolubles: las PLACAS NEURITICAS de agregados extracelulares.

- El acumulo de proteína betaamiloide extracelular es citotóxica, en especial, las formas solubles o prefibrilares. Se desconoce, sin embargo el mecanismo fisiopatológico por el que producen la muerte neuronal.
- Los pacientes con EA presentan estas placas con una densidad y distribución mayor que las personas ancianas sin deterioro cognitivo.
- Estos cambios histológicos se presentan inicialmente en el cortex entorrinal, lóbulo temporal en especial en el hipocampo. La progresión suele llegar a áreas de asociación parietotemporales y lóbulo frontal.
- Las áreas primarias motora frontales y sensitivas parietales no suelen afectarse hasta estadios muy avanzados.

- Esta progresión histológica correlaciona con los síntomas que aparecen en el curso de la enfermedad.

### Proteína TAU y enfermedad de Alzheimer

La proteína tau es un componente fundamental de los microtubulos neuronales, responsables de la arquitectura tridimensional de la neurona.

En la EA existe una polimerización de esta proteína por procesos de fosforilización.

La proteína tau hiperfosforilada forma agregados intracelulares. Son los OVILLOS NEUROFIBRILARES. Estas estructuras parecen guardar una relación con el grado de alteración cognitiva.

### Déficit colinérgico y alteración de vías glutamatérgicas.

#### Vías colinérgicas

La EA produce una disfunción neuronal que afecta a múltiples sistemas de neurotransmisión.

La alteración de la función colinérgica, en especial la nicotínica es la que está más alterada desde el inicio de la enfermedad.

La pérdida de neuronas colinérgicas se inicia en el núcleo basal de Meynert y consecuentemente existe pérdida de receptores nicotínicos en hipocampo y corteza cerebral.

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (TACE) permiten aumentar las concentraciones sinápticas de acetilcolina inhibiendo la enzima degradante acetilcolinesterasa.

Las vías colinérgicas son fundamentales para la consolidación de la información, y por tanto en procesos de aprendizaje y memorización.

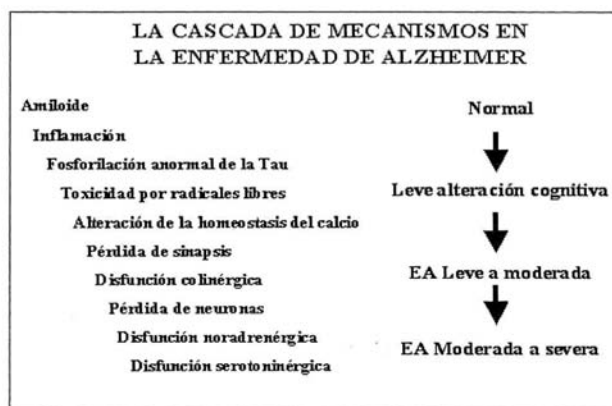
#### Vías glutamatérgicas

En la EA se producen cambios en el sistema glutaminérgico, especialmente en las neuronas piramidales (en corteza y corteza entorrinal) con la mayor pérdida neuronal y depósito de neurofilamentos.

El glutamato es un neurotransmisor excitatorio del SNC y tiene un papel importante en los mecanismos de aprendizaje a largo plazo.

El exceso de estimulación glutamatérgico se ha relacionado con fenómenos de citotoxicidad neuronal mediada por la apertura de los canales de calcio y el aumento de éste a nivel intracelular. Estos fenómenos llevan a la muerte neuronal.

Memantina es un antagonista no competitivo de los receptores del tipo NMDA del glutamato. Bloquea la acción excitotóxica del mismo, retrasando así la progresión de la disfunción y muerte neuronal. Se le atribuye por ello una función neuroprotectora.



### Diagnóstico y gravedad de la demencia

El diagnóstico de EA siempre debe ofrecerse abierto y con cautela a la espera de su confirmación en el tiempo. El cuadro clínico de un paciente determinado puede reunir características intermedias entre distintos tipos de demencia y evolucionar con el tiempo hacia un tipo u otro de demencia.

Los criterios diagnósticos son fundamentales a la hora de realizar estudios clínicos y para la transmisión de información entre los facultativos. A pesar de ello, su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico etiológico es moderada si se compara con el “gold standard” histológico.

|                           | Deteriore sin Demencia            | Demencia ligera                       | Demencia moderada                                    | Demencia severa                      |
|---------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|--|--------------------------------------|
| Alteraciones Cognitivas   | Memoria episódica                 | Memoria Funciones ejecutivas          | Lenguaje Práxia Memoria remota                       | No explorable                        |
| Alteraciones funcionales  | Actividades complejas imprevistas | Actividad laboral Cocina, Citas       | Vestido Aseo Esfinteres                              | Alimentación Bipedestación Deglución |
| Alteraciones conductuales | Depresión Ansiedad                | Acentuación de rasgos de personalidad | Depresión/Ansiedad, Agitación Delirios Alucinaciones | Vocalizaciones Sonidos guturales     |
| Alteraciones somáticas    | -                                 | -                                     | Pérdida de peso, Parikismo Crisis                    | Cuadriparesia espástica Cama         |
| GDS                       | 3                                 | 4                                     | 5-6  | 7                                    |
| MMSE                      | 23                                | 18                                    | 14   | No valorable                         |
| Evolución (Años)          | 2-3                               | 2                                     | 4  | 6                                    |

Ante el diagnóstico de demencia debemos tener en cuenta la COMORBILIDAD de enfermedades sistémicas que se asocian, enmascaran o agravan la clínica cognitiva. Insuficiencia cardíaca, respiratoria...

Es asimismo importante valorar todo el tratamiento farmacológico que recibe paciente y su potencial acción sobre la cognición. Este supuesto es importante sujetos ancianos con comorbilidad y polifarmacia.

**Exploración general y neurológica**

La exploración física general es obligada, con objeto de identificar enfermedades concomitantes, causantes o agravantes del deterioro cognitivo.

La exploración neurológica debe ser sistemática con el fin de descartar signos focales y signos de parkinsonismo. En fases iniciales la ausencia de los mismos apunta a una demencia tipo Alzheimer.

La asociación de parkinsonismo a una demencia obliga a considerar entre otras causas la DCL, las atrofas multisistémicas La degeneración corticobasal o la PSP.

Hay que hacer especial hincapié en detectar signos de piramidalismo, cerebelosos o alteraciones oculo-motoras en el diagnóstico diferencial de la EA. La presencia de signos focales suele excluir la EA.

Actualmente hay estudios de la marcha pueden ser predictores de desarrollar una demencia.

**Test neuropsicológicos**

El diagnóstico neuropsicológico tiene varias funciones en el proceso diagnóstico y debe realizarse por personal entrenado en el mismo. Nos permite:

1º Disponer de herramientas diseñadas con el objetivo de detectar el mayor número de sujetos enfermos (ELEVADA SENSIBILIDAD) evitando el diagnóstico erróneo en sujetos sanos (ELEVADA ESPECIFICIDAD)

2º Nos proporciona información sobre el perfil neuropsicológico de los déficits que sufre el paciente. Este perfil es de gran ayuda en la determinación del tipo de demencia que sufre el paciente.

3º Las evaluaciones globales como el MMSE o el test de los 7 minutos suelen tener buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico sindrómico de demencia, por lo que son buenos como pruebas de cribado (Grado de recomendación A). El NPQ (Neuropsychiatric Questionnaire) es una versión breve del NPI Neuropsychiatric inventory para cribado de los trastornos conductuales de las demencias y su impacto en los cuidadores.

4º La evaluación con test específicos debe incluir medidas de memoria, función ejecutiva, lenguaje, habilidades visuo-espaciales y visuo-constructivas (Grado de recomendación C).

5º La exploración debe ser amplia si la demencia es leve, la edad del enfermo es muy avanzada, y el nivel académico es muy alto o muy bajo. También si el comienzo y evolución no son típicos o si hay procesos intercurrentes.

**Pruebas de neuroimagen estructural: TAC y RMN craneal**

Las guías de práctica clínica recomiendan la realización de una prueba de imagen cerebral en el diagnóstico de una demencia:

- Descartar una lesión estructural responsable de la clínica del paciente Demencia secundaria.
- Nos sirve de apoyo al diagnóstico de Demencia vascular y/o Demencia degenerativa.

- La TAC sin contraste yodado es un método rápido y de bajo coste. Identifica gran parte de las enfermedades que pueden coexistir con la EA o confundirse con ella. (Nivel de evidencia II)
- La RMN permite observar la atrofia de estructuras temporales como el hipocampo o el córtex entorrinal. No existen pruebas suficientes para recomendar el uso de mediciones volumétricas en el diagnóstico de rutina.
- La precisión diagnóstica de la atrofia del hipocampo varía entre el 67 y el 100% (nivel de evidencia I-II).
- En el diagnóstico de las Demencia vasculares la RMN aporta mayor resolución que la TAC y está justificada cuando éste es uno de los objetivos del estudio de imagen. Nos proporciona datos sobre la existencia de patología vascular cerebral silente.

**Estudios de imagen funcional**

Las pruebas de imagen funcional cerebral tienen como ventaja teórica la posibilidad de observar los cambios fisiopatológicos que tienen lugar en el cerebro de los dementes. Sin embargo: La mayoría de estudios funcionales o no han sido ciegos para la imagen o no se ha establecido ventaja o desventaja respecto a los estudios de imagen estructural (nivel de evidencia II - IV).

EL SPECT puede ofrecernos ayuda en el diagnóstico diferencial entre las distintas demencia degenerativas. El patrón típico en:

- EA es de una hipoperfusión parieto-temporal bilateral.
- DFT es de una hipoperfusión frontal.
- DCL es posible determinar una hipoperfusión de predominio parietooccipital.

El SPECT del transportador de dopamina

El estudio mediante DAT-SPECT pone de manifiesto la afectación del sistema dopaminérgico nigroestriado. Es útil para diferenciar la EA de la DCL y la demencia de la PSP (nivel de evidencia II - III).

**Tomografía por emisión de positrones (PET)**

El Pet ofrece como ventaja frente al SPECT una mayor definición espacial, así como la posibilidad de emplear distintos radiofármacos con el fin de determinar rutas metabólicas, percusión cerebral, receptores específicos o neurotransmisores.

Un Pet normal hace muy improbable que una pérdida de memoria se convierta en una EA en los tres años siguientes. (Nivel de evidencia I)

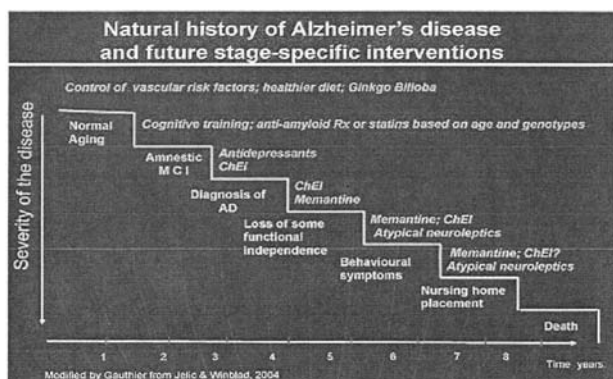
En estudios de metanálisis que ha empleado el PET en el diagnóstico de EA frente a controles sanos se ha obtenido una sensibilidad del 86% y una especificidad del 86%.

El desarrollo de compuestos específicos que tengan alta afinidad por las placas amiloides y/o los ovillos neurofibrilares es el otro gran reto de la neuroimagen funcional.

EL PITTSBURG COMPOUND B (PIB-PET) ofrece resultados prometedores con un derivado de la Tioflavina-T. Determina in vivo la concentración del depósito de amiloide en el cerebro y su distribución espacial en el mismo.

## Tratamiento farmacológico de los síntomas cognitivos, conductuales y psicológicos de las demencias

### Introducción



El tratamiento farmacológico de los trastornos cognitivos es un tratamiento sintomático de la enfermedad.

Existen factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión, la diabetes mellitus, la dislipidemia, las cardiopatías y la aterosclerosis, que se han relacionado tanto con la enfermedad de Alzheimer como con las demencias secundarias a las enfermedades vasculares cerebrales. A la hora de evaluar a los pacientes con enfermedad de Alzheimer es importante un tratamiento adecuado de la patología vascular cerebral para reducir el riesgo de aparición de eventos vasculares, ya que éstos pueden influir en la expresión y las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

### Criterios de indicación de los tratamientos de los síntomas-cognitivos

En la actualidad, los fármacos autorizados por el Ministerio de Sanidad y Consumo para el tratamiento de las demencias sólo están indicados para la enfermedad de Alzheimer y la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson y en vías de autorización, para la demencia con cuerpos de Lewy.

Estos fármacos son la tacrina, el donepezilo, la rivastigmina, la galantamina y la memantina. Los cuatro primeros fármacos son inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa y están indicados para formas desde leves a moderadamente graves de la enfermedad de Alzheimer (GDS 3 a GDS 5).

La rivastigmina también está indicada en las fases leves y moderadas de la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson idiopática.

Ninguno de los inhibidores de la acetilcolinesterasa ha demostrado retrasar la conversión del deterioro cognitivo leve a demencia en un plazo de tres años.

La memantina es un antagonista no competitivo del receptor del glutamato NMDA y está indicado en las fases moderadas y graves de la enfermedad de Alzheimer (GDS 5 a GDS 7).

### Fármacos inhibidores de la ACHE

#### Tacrina

La tacrina fue autorizada en 1996 para las formas leves y moderadas de la enfermedad de Alzheimer. Actualmente está en desuso por su hepatotoxicidad.

#### Donepezilo

El donepezilo fue autorizado en 1998 para las formas desde leves a moderadamente graves de la enfermedad de Alzheimer (nivel de evidencia I).

Varios estudios han demostrado su eficacia en fases graves de la enfermedad de Alzheimer (nivel de evidencia I), aunque no está autorizada su utilización.

La eficacia del donepezilo muestra beneficios cognitivos desde fases tempranas de la enfermedad de Alzheimer (nivel de evidencia I), aunque no mejora el deterioro cognitivo leve.

El donepezilo es una piperidina que inhibe selectivamente y de modo reversible la acetilcolinesterasa. Tiene una vida media plasmática elevada y se administra una sola vez al día, preferiblemente por la mañana, para evitar el insomnio. El tratamiento se inicia con 5 mg/día y se aumenta a 10 mg/día a partir de la cuarta semana, es efectivo y bien tolerado con ambas dosis. Existe una presentación COMPRIMIDOS BUCODISPERSABLES con las mismas dosis.

Ha mostrado eficacia cognitiva en estudios en demencia vascular (nivel de evidencia I), demencia asociada a la enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy (nivel de evidencia I), trastornos en los que no está autorizada su utilización.

El donepezilo no es aconsejable para los pacientes que presenten arritmias cardíacas o cuadros sincopales.

#### Rivastigmina

La rivastigmina es un inhibidor pseudoirreversible de la acetilcolinesterasa. También inhibe la butirilcolinesterasa a nivel periférico. Esta acción dual la diferencia de los otros fármacos del grupo.

La rivastigmina se autorizó en el año 1998 para las formas desde leves a moderadamente graves de la enfermedad de Alzheimer a dosis de entre 6 y 12 mg/día (nivel de evidencia I).

Pese a no estar indicada en fases graves, varios estudios han demostrado su eficacia en fases avanzadas (nivel de evidencia I). La rivastigmina ha sido eficaz en la función cognitiva en fases graves de la enfermedad de Alzheimer en estudios de extensión abiertos (nivel de evidencia I).

Su administración oral se inicia con una dosis de 1,5 mg/12 horas, que se irá aumentando de forma escalonada para mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. El escalado se realiza cada mes, pasando de 3 a 4,5 mg y, finalmente, 6 mg cada 12 horas. El tratamiento es eficaz en dosis de 6-12 mg/día. Se presenta en solución oral y en comprimidos.

Actualmente se recomienda iniciar la prescripción en PARCHES TRANSDERMICOS. Esta forma de pre-

sentación permite una liberación continuada y sostenida del fármaco, una eficacia clínica similar a las otras formas de administración y una menor incidencia de efectos secundarios. Los parches favorecen el cumplimiento del tratamiento y son la forma preferida por los cuidadores.

Los parches se comercializan en dos formatos: el de inicio (5 cm<sup>2</sup>), con 9 mg de rivastigmina, que liberan 4,6 mg en 24 horas, y el de mantenimiento (10 cm<sup>2</sup>), con 18 mg de rivastigmina, que liberan 9,5 mg en 24 horas.

En la actualidad, la rivastigmina está indicada en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson idiopática en fases leves y moderadas (nivel de evidencia I). Hay estudios que demuestran su eficacia en la demencia con cuerpos de Lewy (nivel de evidencia I), aunque no está aprobada su indicación.

La rivastigmina no es aconsejable en pacientes asmáticos o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

### Galantamina

La galantamina se autorizó en el año 2000 para las formas desde leves a moderadamente graves de la enfermedad de Alzheimer, gracias a ensayos clínicos que demostraban su eficacia (nivel de evidencia I).

La galantamina es un inhibidor competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa. Además es un modulador alostérico de los receptores nicotínicos, efecto que podría aumentar la transmisión colinérgica y, en consecuencia, mejorar los síntomas cognitivos.

Precisa una administración escalonada para reducir la intolerancia digestiva. Se inicia a dosis de 4 mg cada 12 horas, que se aumenta al mes a 8 mg y, posteriormente, 12 mg cada 12 horas. Es eficaz en dosis de 16-24 mg/día. El fármaco se presenta en solución oral y en comprimidos.

Está disponible en CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA de 8, 16 y 24 mg. En este caso, se utiliza una cápsula al día, con un escalonado mensual. Estas cápsulas tienen una mayor tolerabilidad que la presentación clásica de comprimidos cada 12 horas, y disminuyen el insomnio como efecto secundario (niveles de evidencia I y II).

También se ha demostrado su utilidad en la demencia vascular probable y en la enfermedad de Alzheimer asociada a enfermedad vascular cerebral, tanto en el ámbito cognitivo como en el de las actividades de la vida diaria y los síntomas conductuales (niveles de evidencia I y II).

### Fármacos anticolinesterásicos (IACE)

No parece que existan diferencias significativas de eficacia entre los distintos IACE. Todos ellos retrasan el deterioro de la función cognitiva asociada a la enfermedad de Alzheimer (niveles de evidencia I y II). Su utilización viene determinada, entre otros factores, por los efectos secundarios derivados de su acción colinérgica y dependiente de la dosis.

| EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS IACE |   |
|---------------------------------|---|
| Efectos secundarios             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Digestivos: náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, epigastriálgia.</li> <li>- Trastornos de la alimentación: anorexia, pérdida de peso.</li> <li>- Cardíacos: bradicardia, bloqueo auriculo-ventricular, síncope.</li> <li>- Trastornos neuropsiquiátricos: insomnio, pesadillas, calambres musculares, astenia, depresión, ansiedad.</li> <li>- Neurológicos: empeoramiento de los trastornos extrapiramidales.</li> </ul>  |
| Contraindicaciones              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedades cardíacas: bloqueo auriculo-ventricular, enfermedad del seno e insuficiencia cardíaca.</li> <li>- Enfermedades de las vías urinarias: síndrome prostático.</li> <li>- Enfermedades respiratorias: asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.</li> <li>- Enfermedades digestivas: úlcus gastroduodenal agudo, enfermedad hepática grave.</li> <li>- Enfermedades oftálmicas: glaucoma.</li> <li>- Enfermedades renales: insuficiencia renal.</li> </ul> |
| Interacciones                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Colinomiméticos.</li> <li>- Fármacos con efectos de disminución de la frecuencia cardíaca (digoxina, betabloqueantes, bloqueantes canales del calcio y amiodarona)</li> <li>- Paroxetina, Fluoxetina</li> </ul>  |
| Recomendaciones especiales      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vigilar la frecuencia cardíaca en pacientes con fármacos bradicardizantes por el efecto aditivo</li> </ul>   |

### Fármacos que bloquean las vías glutamatergicas

#### Memantina

La memantina se aprobó en el año 2003 para las formas moderadas y graves de la enfermedad de Alzheimer, a partir de estudios que mostraron un beneficio significativo en las áreas básicas de funcionalidad, cognición y estado global en pacientes ambulatorios (nivel de evidencia I).

Estudios recientes han demostrado la eficacia y la seguridad de la memantina en la enfermedad de Alzheimer en fases leves y moderadas, con mejoría en la cognición, la conducta y el estado global, aunque al final del estudio (24 semanas) estos efectos no fueron significativos, resultado atribuido a la inexplicable respuesta a placebo en la última evaluación (nivel de evidencia I).

La memantina es un antagonista no competitivo de los receptores de NMDA, de afinidad moderada, que se une de forma reversible a estos receptores, bloquea la entrada excesiva de calcio y disminuye así las altas concentraciones de glutamato causantes de la disfunción neuronal.

La memantina produce una mejoría sintomática y un efecto neuroprotector con enlentecimiento de la progresión de la enfermedad.

La medicación se inicia con dosis de 5 mg/día, con un escalonado semanal hasta llegar a dosis de 10 mg cada 12 horas. Actualmente se recomienda administrar la nueva formulación de COMPRIMIDOS DE 20 MG, A UNA SOLA DOSIS DIARIA MATUTINA.

Otros dos estudios han mostrado datos de eficacia en pacientes con demencia vascular leve y moderada, aunque su prescripción en estos casos no está autorizada (nivel de evidencia I).

Los efectos adversos más frecuentes se muestran en la tabla, así como las interacciones farmacológicas.

| Efectos secundarios  | Interacciones farmacológicas   |
|--|--|
| - Digestivos:<br>náuseas, estreñimientos,<br>diarreas.   | - Aumentan la acción: L-dopa, agonistas dopaminérgicos, anticolinérgicos. Disminuyen la acción: barbitúricos, antipsicóticos.                  |
| - Trastornos neuropsiquiátricos:<br>del sueño, somnolencia.<br>- Neurológicos:<br>cefalea, cansancio, mareo. | - Aumentan las concentraciones plasmáticas: cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, nicotina<br>Aumentan la excreción: hidrocortizida |
| Evitar con: amantadina.  |  |

**Tratamiento combinado: anticolinesterásico y memantina**

La memantina puede asociarse con un fármaco anticolinesterásico en los pacientes que se encuentren en un estadio de la enfermedad en que ambos fármacos estén indicados, debido a que tienen mecanismos de acción diferentes y no presentan interacciones.

En un estudio de asociación sobre pacientes en tratamiento estable con donepezilo se observó una mejoría significativamente mayor que la obtenida sólo con donepezilo en las áreas de funcionalidad, cognición y estado global (nivel de evidencia I).

**Aspectos prácticos en la clínica**

- Deben utilizarse dosis que hayan demostrado su efectividad.
- Se aconseja cambiar de fármaco anticolinesterásico si la evolución no es la esperada. Un punto de referencia podría ser la ca da en el MMSE en más de 5 puntos en 12 meses, o si hay efectos adversos que obliguen a interrumpir el tratamiento.
- El tratamiento farmacológico debe retirarse cuando el deterioro sea grave y no se constato ningún beneficio
- Es necesario evaluar la utilización de memantina por uso compasivo en fases leves de la enfermedad de Alzheimer si los anticolinesterásicos están contraindicados.
- La memantina sólo está indicada en fases moderadas y avanzadas de la enfermedad de Alzheimer.

**Criterios de indicación de los tratamientos de los síntomas conductuales y psicológicos**

Los síntomas neuropsiquiátricos se dividen en cuatro grupos: alteraciones afectivas o del estado de ánimo, psicosis, (delirios y alucinaciones) cambios de personalidad y trastornos de la conducta (agitación y vagabundeo).

Se calcula que hasta un 80% de los pacientes con EA tienen algún síntoma psiquiátrico durante la evolución.

Ocasionan una sobrecarga considerable para el cuidador y mayor sufrimiento en el enfermo que los déficit cognitivos y, por lo tanto, empeoran la calidad de vida de ambos. En muchas ocasiones, son la causa del ingreso del paciente en una residencia geriátrica.

Para algunos autores, los SCPD son más frecuentes en los estadios iniciales, mientras que otros relacionan su fre-

cuencia con la gravedad de la demencia (niveles de evidencia I y II).

La gravedad de los síntomas no cognitivos se relaciona directamente con la intensidad del deterioro cognitivo (nivel de evidencia I) e inversamente con la puntuación global en el MMSE.

Hay otros elementos que condicionan la aparición de los SCPD, como los factores ambientales, la actitud del cuidador, la comorbilidad, los fármacos, etc.

Es importante identificarlos y adoptar las medidas necesarias previas al tratamiento farmacológico. Los fármacos relacionados con la aparición de síntomas conductuales en la demencia se recogen en la tabla.

**Fármacos relacionados con los trastornos conductuales en demencias.**

| Familia de fármacos           | Fármaco  | Efectos adversos   |
|-------------------------------|--|--|
| Analgésico 1 antiinflamatorio | Ácido acetilsalicílico, indometacina, diclofenaco, naproxeno, sulindaco, tramadol, mórficos  | Confusión, paranoia, delirios, trastornos emocionales, conducta hostil, hipomanía, alucinaciones, conducta atípica, depresión, ansiedad, somnolencia   |
| Anticonvulsiantes             | Carbamazepina, primidona, fenitoína, etosuximida, ácido valproico, topiramato, oxcarbazepina | Acciones laxas, psicosis, somnolencia, agitación, confusión  |
| Antidepresivos                | Amitriptilina, imipramina, nortriptilina, trazodona  | Delirios, trastornos mnemónicos, pensamiento ilógico, paranoia, trastornos del sueño, delirios paranoides, manía, hiperactividad   |
| Antiparkinsonianos            | Amantadina, bromocriptina, levodopa, apomorfina, agonistas dopaminérgicos                    | Agitación, delirios, paranoia, alucinaciones, insomnio, síntomas psicóticos  |
| Benzodiacepinas               | Diazepam, flurazepam, triazolam  | Delirios, depresión, paranoia, efecto paradójico (mayor agitación, insomnio, etc.)   |
| Cardiovasculares              | Digoxina, Metildopa, Nadolol, Propranolol, Tiazidas, Clonidina, Reserpina                    | Delirios, depresión, astenia, paranoia, incoherencia, Depresión, disprosexia, Insomnio, tristeza, Depresión, astenia, paranoia, Alucinaciones, Depresión, Delirios, alucinaciones, depresión |
| Bloqueadores H2               | Cimetidina, ranitidina   | Agitación, confusión, insomnio, manía  |
| Corticosteroides              | Prednisona   | Depresión, hipomanía, alucinaciones, paranoia  |
| Hormonas tiroideas            | -  | Manía, depresión, psicosis   |
| Antihistamínicos              | -  | Ansiedad, alucinaciones, delirio   |

**Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE)**

Los SCPD pueden estar relacionados con el déficit colinérgico, por lo que los anticolinesterásicos podrían ser útiles en el control de algunos de ellos, como la apatía, la ansiedad, la disforia y la depresión. Su utilidad se demuestra sobre todo en la demencia con cuerpos de Lewy, la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular.

Todos los estudios con IACE publicados hasta el momento presentan importantes limitaciones, dado que su ob-

jetivo principal era valorar los aspectos cognitivos y funcionales.

En la actualidad no existen trabajos que avalen estadísticamente la eficacia de los IACE en los SCPD. Se necesitan nuevos estudios sobre los efectos de los IACE en pacientes con SCPD bien definidos en los que se utilice la conducta como variable principal.

### **Donepezilo**

El donepezilo ha demostrado ser eficaz en el control de los síntomas conductuales y psicológicos referentes a la apatía, la ansiedad y la depresión a dosis de 5-10 mg/día (niveles de evidencia I y II)

### **Rivastigmina**

La rivastigmina ha demostrado tener un efecto sobre los síntomas conductuales y psicológicos a dosis de 3-12 mg/día, sobre todo en relación con las alucinaciones, la agitación, la apatía, la irritabilidad, la conducta motora aberrante, los trastornos del apetito y el ritmo de sueño-vigilia (nivel de evidencia II).

### **Galantamina**

La galantamina ha demostrado ser eficaz para retrasar los síntomas conductuales a dosis de 12 y 24 mg/día, especialmente en casos de conducta motora aberrante, apatía, desinhibición y estrés del cuidador (nivel de evidencia II).

### **Antagonistas del receptor NMDA: Memantina**

La memantina, a dosis de entre 10 y 20 mg/día, ha demostrado ser efectiva tanto en la prevención como en el control de los síntomas conductuales y psicológicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada o grave, según las puntuaciones de la escala NPT y de forma estadísticamente significativa, en casos de delirios, irritabilidad/labilidad, cambios de apetito/alimentación y, especialmente, agitación/ agresividad (niveles de evidencia I y II).

### **Antipsicóticos**

Los trastornos psicóticos, los comportamientos violentos y la hostilidad son los síntomas que mejor responden a estos fármacos. La mayoría de los pacientes tratados con antipsicóticos experimentan efectos secundarios, como acatisia, parkinsonismo, discinesia tardía, sedación, hipotensión postural, riesgo de caídas y alteraciones de la conducción cardíaca.

### **Haloperidol**

El haloperidol es más efectivo en el control de los SCPD, hasta un 26% superior al placebo, a dosis de 2-3 mg/día, aunque produce numerosos efectos adversos (nivel de evidencia I). El empleo continuado de haloperidol durante más de seis semanas empeora el deterioro cognitivo. En la actualidad sólo está indicado para la agresividad, y de forma limitada (nivel de evidencia I).

### **Risperidona (Risperdal)**

La risperidona es el único fármaco con indicación aprobada para el tratamiento de los SCPD por la Agencia Española del Medicamento.

Ha demostrado buenos resultados en el control de los síntomas conductuales y psicológicos a dosis medias de 1,1 mg/día (nivel de evidencia I). Dosis superiores a 2 mg se asocian a la aparición de síntomas extrapiramidales y no mejoran el control de los síntomas. El empleo de este fármaco debería realizarse por periodos cortos de tiempo. Se aconseja no superar las 12 semanas.

La indicación del fármaco se restringe al tratamiento de los cuadros de agresividad grave o los síntomas psicóticos graves que no hayan respondido a medidas no farmacológicas. La duración del tratamiento será lo más breve posible y es imprescindible valorar su necesidad, sobre todo en pacientes con antecedentes de enfermedad vascular cerebral.

### **Olanzapina (Ziprexa)**

Es eficaz a dosis de 5-10 mg/día para el control de SCPD como la agitación, las alucinaciones y la agresión, ayudando a reducir el estrés del cuidador (nivel de evidencia II).

Dosis superiores a 10 mg no han mostrado una mayor eficacia y aumentan los efectos secundarios, fundamentalmente la somnolencia, las caídas y el aumento del umbral convulsivo.

Diversos autores han observado mejoría clínica de la ansiedad y las alucinaciones, sin incremento de la somnolencia, con dosis de 5 mg (nivel de evidencia II). También es eficaz y segura mediante administración intramuscular, a dosis de 2,5 - 5 mg, en los episodios de agitación de instauración aguda, eficacia que se mantiene a las 24 horas (nivel de evidencia II).

### **Quetiapina (Seroguel)**

La quetiapina es un fármaco antipsicótico con pocos efectos extrapiramidales. Ha mostrado buena tolerabilidad y seguridad en ancianos con psicosis de otra etiología por su ausencia de efectos anticolinérgicos.

Dosis de entre 25 y 200 mg/día han resultado más eficaces que el placebo para el control de la agitación sin afectar las funciones cognitivas (nivel de evidencia II).

Como efectos secundarios más importantes se destaca la somnolencia, los mareos y la hipotensión postural (nivel de evidencia I).

La dosis media idónea son 100 mg/día para el control de los síntomas psicóticos. El empleo de este fármaco debería realizarse por periodos cortos de tiempo.

### **Amisuiprida (Solian)**

Su mayor selectividad por las estructuras límbicas y del hipocampo que por las estructuras estriatales supone una baja propensión a inducir efectos extrapiramidales (nivel de evidencia I). La utilización a dosis de 50-200 mg/día parece mejorar la sintomatología negativa conductual en la enfermedad de Alzheimer.

**Ziprasidona (Zeldox)**

Tiene un perfil similar a la risperidona, pero su capacidad agonista 5-HT<sub>1A</sub> lo dota de cierto poder ansiolítico y antidepresivo. Ofrece una presentación parenteral.

En la actualidad existe una gran controversia acerca de la posibilidad de que los pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con antipsicóticos atípicos tengan mayor riesgo de ictus y muerte.

En un metaanálisis de 15 ensayos clínicos en los que se distribuyeron aleatoriamente 3.353 pacientes que recibieron un fármaco (risperidona, olanzapina, quetiapina y aripiprazol) y 1.757 a los que se administró placebo, de 0-12 semanas de duración, hubo más muertes entre los que recibieron tratamiento, 3,5% frente a 2,3%, que los que recibieron placebo, sin que el exceso de mortalidad se examinara de forma individual en cada ensayo.

En otro estudio comparativo entre antipsicóticos típicos y atípicos se observó una mayor mortalidad de pacientes tratados con antipsicóticos típicos (nivel de evidencia II).

**Antidepresivos**

Hay que tener en cuenta que algunos de los síntomas neuropsiquiátricos de la enfermedad de Alzheimer, entre ellos la depresión, pueden mejorar conjuntamente con el déficit cognitivo al instaurar el tratamiento con IACE. En caso de que esto no ocurra, se debe recurrir a un tratamiento específico de la depresión.

**Antidepresivos tricíclicos**

En el tratamiento de las demencias quedan limitados por los efectos anticolinérgicos, la cardiotoxicidad y la hipotensión ortostática. No son aconsejables en ancianos ni en la demencia en general.

**Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS)**

Son los fármacos de elección en el tratamiento farmacológico de la sintomatología depresiva. No existen datos clínicos que sustenten la elección de un determinado fármaco y, por lo tanto, suelen elegirse en función de las enfermedades concomitantes y de sus tratamientos.

**Fluoxetina (Prozac)**

Se emplea por su efecto estimulante, a dosis de 20 mg/día. En algunos pacientes puede desarrollarse una ligera acción extrapiramidal y un efecto anorexígeno.

**Paroxetina (Seroxat)**

Se administra a dosis de 20 mg/día. Presenta un ligero efecto anticolinérgico y puede aparecer una ligera acción extrapiramidal.

**Fluvoxamina (Dumirox)**

Utilizada a dosis de 50-150 mg/día, presenta un ligero perfil sedante y está recomendada en los estados de impulsividad.

**Sertralina (Besitrán)**

Se utiliza a dosis de 50-200 mg/día.

**Citalopram (Prisdal)**

Se utiliza a dosis de 20-40 mg/día.

**Escitalopram (Esertia)**

Se utiliza a dosis de 10-30 mg/día.

**Trazodona (Deprax)**

Se utiliza a dosis de 50-200 mg/día, sobre todo por su efecto sedante y en el control del insomnio y la ansiedad (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).

**Antidepresivos de acción dual****Venlafaxina (Vandral)**

Se emplea a dosis de 75-150 mg/día. Se ha utilizado en pacientes con depresión y demencia.

**Mirtazapina (Rexet).**

Se administra a dosis de 7,5-30 mg/día. Por su perfil sedante, es útil en los casos de insomnio y se ha utilizado en pacientes con depresión y demencia.

**Duloxetina (Cymbalta)**

Se utiliza a dosis de 60-90 mg/día. Se le atribuye un efecto sobre el dolor. Ha sido utilizada en pacientes con depresión geriátrica.

Los fármacos antidepresivos pueden presentar interacciones con otros medicamentos que habitualmente se utilizan en las patologías propias de edades avanzadas, como los antihipertensivos, los betabloqueantes (los ISRS potencian el propranolol), los antagonistas del calcio (pueden inactivar los efectos antidepresivos de la fluoxetina y la fluvoxamina). La teofilina debe utilizarse con precaución con la fluvoxamina.

En general, debe vigilarse la administración de anticoagulantes orales, al igual que los niveles de glucemia en pacientes diabéticos tratados con antidiabéticos orales y/o insulina, cuando se emplean los ISRS.

Varias revisiones sobre el tratamiento con antidepresivos en pacientes con demencia han llegado a la conclusión de que no existe evidencia suficiente sobre su eficacia (nivel de evidencia I). Los estudios existentes presentan importantes problemas metodológicos: los criterios utilizados no están bien definidos, las escalas no son valorables ni comparables, el tamaño de la muestra suele ser escaso, y, por tanto, son necesarios estudios bien diseñados.

**Ansiolíticos**

Las manifestaciones de ansiedad son muy frecuentes en las demencias y se pueden presentar a través de diversas formas: fobia social o específica, sintomatología obsesiva compulsiva, estrés agudo o trastornos de ansiedad generalizada.

En ocasiones, la ansiedad puede haber sido inducida por los diversos medicamentos utilizados en las enfermedades que acompañan a la demencia. Se recomienda realizar el tratamiento de la ansiedad cuando ésta es estresante para el paciente o sus cuidadores, cuando es peligrosa para el paciente o para otras personas, o cuando interfiere con las actividades básicas (higiene), la socialización y la calidad de vida.

Los ansiolíticos pueden ser de acción corta, intermedia o larga.

#### **De acción corta**

Midazolam (Dormicum): En dosis de 7,5 mg/día, generalmente como inductor del sueño.

Triazolam (Halción): En dosis de 0,125-0,25 mg/día, generalmente como inductor del sueño.

#### **De acción intermedia**

Alprazolam (Trankimazin): en dosis de 0,25-0,5 mg/día.

Lorazepam (Orfidal) : en dosis de 1-2 mg/día.

Clonazepam (Rivotril): en dosis de 0,5-1,5 mg/día.

Oxazepam (Suxidina) : en dosis de 10-30 mg/día.

Halazepam (Alapryl): en dosis de 20-40 mg/día.

Clorazepato (Tranxilium): en dosis de 7,5-15 mg/día.

Loprazolam (Somnovit): en dosis de 0,5-2 mg/día, generalmente como inductor del sueño.

Bromazepam (Lexatin): en dosis de 1,5-9 mg/día.

#### **De acción larga**

Clordiacepóxido (Huberplex): en dosis de 5-20 mg/día, se utiliza también en el síndrome de privación alcohólica.

Diazepam: en dosis de 2-10 mg/día, tiene marcados efectos ansiolíticos y propiedades hipnóticas.

Flurazepam (Dormodor): en dosis de 15-30 mg/día, generalmente como inductor del sueño.

Las benzodiazepinas provocan efectos secundarios que deben ser evaluados minuciosamente, ya que reducen la capacidad para realizar movimientos coordinados y, por tanto, aumentan el riesgo de caídas, amnesia anterógrada, somnolencia, hipotonía, astenia, apatía, obnubilación, nerviosismo, pesadillas y depresión respiratoria.

Otros fármacos con efectos ansiolíticos son los ISRS (paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, trazodona), la buspirona (que se utiliza a dosis de 20-30 mg/día), los betabloqueantes (propranolol, nalodol y pindolol), los estabilizadores del ánimo (gabapentina y lamotrigina) y los neurolépticos (risperidona, olanzapina y ziprasidona).

#### **Estabilizadores del humor**

Los antiepilépticos se han investigado para el tratamiento de los síntomas de difícil control, como la desin-

hibición, la labilidad emocional, los episodios de agresión física perseverante, la sexualidad inapropiada y el control de impulsos. La utilización de este tipo de fármacos en el control de los SCPD estaría justificada por la constatación de una disminución del GABA y la serotonina en pacientes con demencia. Se deben utilizar como alternativa a los neurolépticos (nivel de evidencia III).

#### **Carbamazepina**

No hay evidencia significativa para recomendar su uso para los SCPD (nivel de evidencia II) y debe emplearse con precaución y como alternativa a los antipsicóticos. Algunos autores la han utilizado en el control de la agitación grave, la impulsividad y la agresividad (niveles de evidencia II y III). La dosis aconsejable es 300 mg/día. Es conveniente comenzar con 50 ó 100 mg y aumentar progresivamente cada semana. Las concentraciones plasmáticas no se correlacionan con su efecto terapéutico. Presenta importantes efectos adversos, como sedación, ataxia, hiponatremia, toxicidad medular y hepática, entre otros, y numerosas interacciones farmacológicas.

#### **Valproato sódico**

No hay evidencia significativa para recomendar su uso para los SCPD (nivel de evidencia II), aunque algunos autores han observado su utilidad como estabilizador del ánimo y de la agitación (niveles de evidencia II y III).

Las dosis recomendadas oscilan entre 750 y 1250 mg/día. Debe iniciarse con dosis de 125 mg/día y aumentarse 125 mg cada 3-5 días. Precisa el control de las concentraciones séricas del fármaco. Entre los efectos secundarios destacan las molestias gastrointestinales, el aumento de peso, la sedación, la alteración de la función hepática, la alopecia y la leucopenia transitoria.

#### **Gabapentina**

No hay evidencia significativa para recomendar su uso para los SCPD, aunque algunos autores la recomiendan para el control de la agitación y el insomnio (nivel de evidencia III). Puede ser eficaz y presentar mejor perfil de seguridad que los otros antiepilépticos mencionados.

#### **Otros síntomas no cognitivos**

Hay una serie de trastornos de conducta que no pueden incluirse en alguno de los grupos anteriores. Su presencia da lugar a una sobrecarga en los familiares, los cuidadores y los profesionales que atienden a los pacientes con demencia.

#### **Incontinencia urinaria**

La incontinencia urinaria se observa entre el 26% y el 40% de los pacientes con demencia. Su presentación tiene importancia pronóstica, ya que un 47% de los pacientes fallece en los 30 meses siguientes a la aparición de este trastorno (nivel de evidencia IV).

### Trastornos de la conducta alimentaria

Los trastornos de la conducta alimentaria son frecuentes, en lo que se refiere tanto a un aumento como a una disminución del consumo de alimentos, o bien en la elección de éstos y en el modo de comer (nivel de evidencia IV).

Para la anorexia se recomienda la ciproheptadina y el acetato de megestrol; para la pérdida de peso, la mirtazapina; y para la bulimia, la fluoxetina.

### Trastornos en la conducta sexual

Para la hiperactividad sexual se recomiendan los ISRS y la gabapentina. Como tratamiento hormonal, el acetato de ciproterona.

### Trastornos del sueño

Aunque no hay evidencia significativa para recomendar su uso para controlar los trastornos del sueño, la trazodona puede ser útil por su capacidad sedante.

### Dolor

Aunque no hay evidencia significativa para recomendar su uso para el control del dolor, se recomiendan la venlafaxina y la duloxetina.

## Resumen de la historia natural de la EA y las intervenciones posibles en los diferentes estadios

### Tratamientos futuros

Los tratamientos futuros intentan interferir la cascada patológica del amiloide y la formación de los neurotubulos (NFL) que ocurre en la EA. Se discute si los NFL y/o el amiloide son las causas primarias de la enfermedad. Se desconoce todavía su interrelación.

Los estudios sobre los depósitos de NFL pretenden evitar el depósito ya que la eliminación de los mismos se considera imposible debido a la polifosforilación.

La GSK3 (glicógeno sintasa cinasa 3) participa en la fosforilización anómala de la TAU. El litio es un inhibidor de la GSK3. En la actualidad se está estudiando a nivel experimental como interferir en la fosforilación anómala de esta proteína.

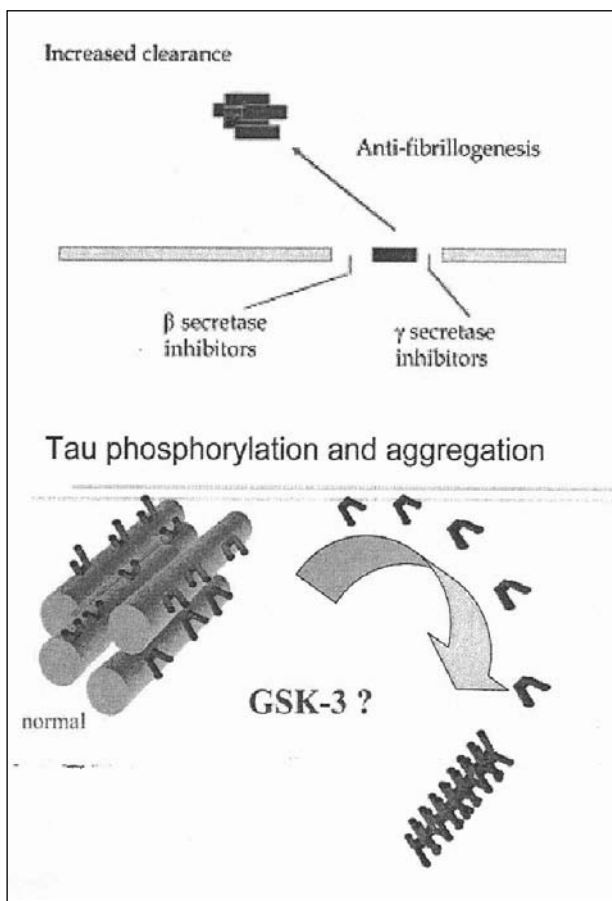
La interrupción de la cascada amiloide tiene diversas estrategias:

- Modulación e inhibición de la secretasa. Se investigan inhibidores de la beta y gamma secretasa con el objetivo de

disminuir la formación de betaamiloide. Los compuestos “rompedores de placas” penetrarían en el betaamiloide proliferante y podrían así ayudar a retrasar la acumulación de placas neuríticas.

- La posibilidad de elaborar vacunas frente a la proteína betaamiloide ha generado una línea innovadora de investigación. La eliminación de betaamiloide una vez formado por infusión de anticuerpos o inmunización para producir anticuerpos endogenos es eficaz en modelos de patrón transgénico, pero los primeros ensayos en humanos se interrumpieron por meningoencefalitis en un subgrupo de pacientes, debido probablemente a una sensibilización de células T.

- Una autopsia de un sujeto inmunizado de este estudio mostró los cambios neuroinflamatorios esperados además de un déficit importante de amiloide en varias áreas de la corteza, indicando igual que en los patrones, que el amiloide humano podría eliminarse.



## Diagnòstic i tractament de l'epilèpsia i de l'estat epilèptic

Dr. E. Comes Maymó

Servicio de Neurologia. Hospital Universitari Sagrat Cor

### Diagnòstic de l'epilèpsia

**Clínic:** Anamnesi del o dels episodis crítics i dels possibles desencadenants:

- Lesions del SNC.
- Malalties infeccioses.
- Drogues recreacionals.
- Fàrmacs proconvulsivants.
  - Antiinfecciosos: B-Lactàmics  
Isoniacida.
  - Antineoplàsics.
  - Antidepressius: Bupropion.

Clorimipramina.  
-Neurolèptics: Clorpromazina.  
Clozapina.

-Altres.

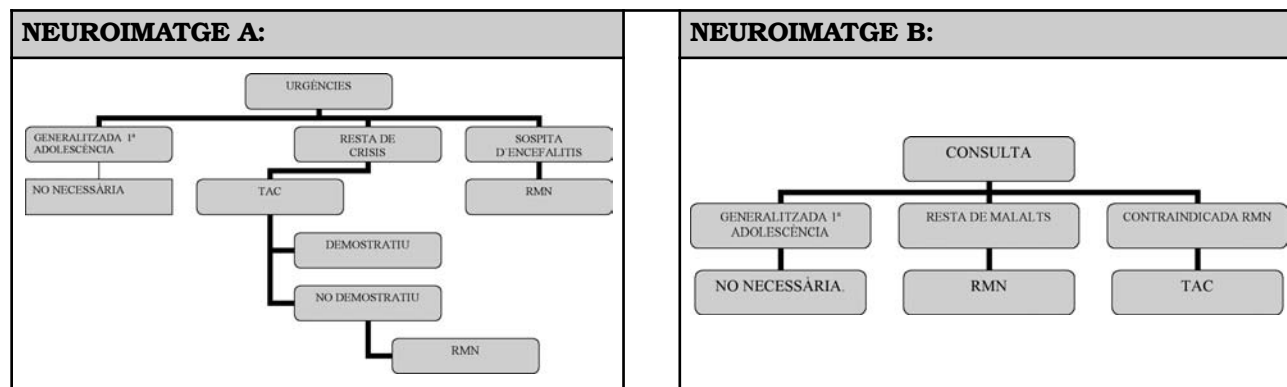
- Trastorns Hidroelectrolítics.

**EEG:** Basal - Sempre.

Amb Privació de Son - Si dubtes diagnòstica.

De Son - Si les crisis apareixen només durant la son.

Vídeo EEG - Pel diagnòstic diferencial i per millor classificació del tipus de crisis.



### Tractament de l'epilèpsia

#### Tractament mèdic

Fàrmacs disponibles segons tipus de crisis o síndrome. Vies i dosis.

#### Ampli espectre

- Valproato sòdic (vpa).
  - Tot tipus de crisis. Especial risc d'hepatotoxicitat.
  - Via oral 20-30 mg/kg/dia.
  - Via ev impregnació 15-20 mg / kg.
- Levitiracetam. (lev).

- Ampli espectre. Mioclonies?
- Precaució insuficiència renal i psicosis.
- Via oral 1000 - 3000 mg / d.
- Via ev 20mg / kg dosis d'impregnació.
- Topiramato (tpm).
  - Ampli espectre. Lentificació psicomotriu.
  - Pèrdua de pes. Pot produir miopia i glaucoma.
  - Oral 100 - 200 mg / dia.
- Lamotrigina (ltg).
  - Empitjora las mioclonies.
  - Utilitzat a l'ancià i com associació amb valproat.
  - Oral 200 - 400 mg / dia. Inici progressiu.
- Zonisamida (zns).
  - Ampli espectre, utilitzat com a fàrmac associat a crisis.

- Parcialment resistent. Contraindicat amb hepatopatia i precaució insuficiència renal i anciana.
- Oral titulació lenta, útil entre 200-500 mg/d per la nit.

### Amb indicacions específiques

#### • Crisis parcials i 2<sup>a</sup> generalitzades de l'adult.

- Carbamacepina (CBZ).  
Empitjora les epilèpsies generalitzades primàries.  
Inductor enzimàtic. Efectes 2<sup>a</sup> idiosincràtics, dosis i temps dependents. Molt utilitzat a les crisis parcials.  
Oral. 10 - 20 mg /kg / dia.
- Clobazam (CLB).  
Com associació, per les parcials. Desenvolupa tolerància.  
Provoca sedació i disminució de la libido.  
Oral entre 20 - 60 /mg / dia.
- Fenitoïna (PHT).  
Molt utilitzada, fins ara, a urgències i a neurocirurgia.  
Especialment útil per evitar la generalització 2<sup>a</sup>.  
Semblant perfil inductor i toxicitat a la cbz .  
Via ev a dosis d'impregnació de 15- 18 mg / kg.  
Oral de 3 -5 mg / kg / dia.
- Fenobarbital (PB).  
Útil per les crisis durant la son.  
Associada a la fenitoïna durant molts anys.  
Inductor enzimàtic.  
Problemes cognitius, sedació i sexuals dosis-dependents.  
Oral e im de 2-4 mg /kg /d. Menys utilitzada ev.
- Oxcarbacepina (OXC )  
Semblant utilitat que la cbz. Menys efectes secundaris.  
Recomanada per a determinats síndromes infantils.  
Oral entre 20 - 40 mg / kg / dia.

#### • Crisis parcials de l'anciana

- Gabapentina (GBP).  
Menys útil , menys tòxica.  
Precaució a la insuficiència renal.  
Titulació ràpida. Oral entre 900 - 1200 mg / dia.
- Absències.  
Etosuccinamida (ESM).  
Com associació. Risc de psicosis i d'augmentar les CCGTC.  
Oral de 250 - 750 mg / d.
- Status.  
Clonazepan (CZP). Via ev. Poc freqüent oral per altres tipus de crisis.  
Diazepan (DZP). Rectal - ev- sublingual?  
Mídzolam (MDZ). Sublingual - subcutània i ev.
- Ús compassiu (malalts ja tractats).  
Felbamato (FBM). S. Lennox. Oral.

- Hemato i hepatotòxic.  
Vigabatrina (VGB). S. West. Oral.  
Reducció concèntrica irreversible del camp visual.
- Síndrome de Lennox - Gastaut.  
Rufinamida. Oral. Teràpia associada. Recent aparició.
- Escassa utilització com AEEDS.  
Pregabalina (PRG). Utilitzat pel dolor, preferentment, neuropàtic. Oral.  
Primidona (PRM). Es transforma en fenobarbital. Només via oral. S'utilitza pel tremolor.  
Tiagabina (TGB).
- Pendent de comercialització.  
Lacosamida.

### Tractament quirúrgic

#### • Curatiu.

- Epilèpsies parcials fàrmac resistent
- Temporals amb o sense lesió i extratemporals amb lesió.

#### • Pal·liatiu.

- Determinats síndromes amb crisis
- Incapacitants.

### Fàrmacs recomanats.

#### • Epilèpsies generalitzades primàries.

- Absències.  
Monoteràpia 1<sup>a</sup> vpa  
2<sup>a</sup> ltg  
3<sup>a</sup> clb - lev  
Biteràpia vpa+esm i vpa+ltg.  
Contraindicats: cbz-oxc-pht-gbp-tgb
- Amb crisis mioclòniques.  
Monoteràpia: 1<sup>a</sup> vpa  
2<sup>a</sup> clb-czp-lev-prm-tpm.  
Biteràpia: vpa + ltg (varons)  
Contraindicats: cbz-oxc-pht-gbp-tgb-vgb
- Tònico-clòniques.  
Monoteràpia: 1<sup>a</sup> vpa  
2<sup>a</sup> lev - ltg -pb\*-tpm.  
Contraindicat esm.  
\* pb si crisis son durant la son.

#### • Crisis parcials i 2<sup>a</sup> generalitzades.

- Adult.  
1<sup>a</sup>: cbz - clb - lev - oxc.  
2<sup>a</sup>: tpm - vpa.
- Anciana.  
1<sup>a</sup>: gbp.  
2<sup>a</sup>: lev - ltg.

#### • Epilèpsies i síndromes parcials del nen.

- 1<sup>a</sup> oxc - cbz.
- 2<sup>a</sup> vpa.

• Epilèpsies i síndromes parcials del nen.

- 1<sup>a</sup> oxc - cbz.
- 2<sup>a</sup> vpa.

En tots els casos es tindrà en compte les característiques individuals dels pacients en el moment d'escollir un fàrmac.

## Taules de les característiques dels fàrmacs

Taula 1. Consideracions generals per escollir un antiepilèptic

| Cuestiones generales para la elección de un antiepiléptico (AE)            |                     |   |                               |                        |   |                                  |   |                   |                                  |                                  |                                  |                 |                                |                   |  |
|--|---------------------|---|-------------------------------|------------------------|---|----------------------------------|---|-------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------|--------------------------------|-------------------|--|
| Cuestión   | Fenitoina           | Carbamacepina   | Fenobarbital                  | Primidona              | Ácido valproico   | Felbamato                        | Lamotrigina   | Gabapentina       | Topiramato                       | Oxcarbacepina                    | Tiagabina                        | Levetiracetam   | Zonisamida                     | Pregabalina       |  |
|  | Si                  | Si  | Si                            | Si                     | Si  | No                               | Si*   | Si*               | Si                               | Si                               | No                               | Si*             | No                             | No                |  |
| Eficacia del mono-tratamiento demostrada en pacientes de nuevo diagnóstico | Si                  | Si  | Si                            | Si                     | Si  | No                               | Si*   | Si*               | Si                               | Si                               | No                               | Si*             | No                             | No                |  |
| Efecto farmacocinético en otros AE (véase también la tabla 1)              | Habitual            | Habitual  | Habitual                      | Habitual               | Habitual  | Pocos                            | Ninguno   | Ninguno           | Menor (sólo fenitoina)           | Menor (sólo fenitoina)           | Ninguno                          | Ninguno         | Ninguno                        | Ninguno           |  |
| Efecto farmacocinético en fármacos distintos de los AE                     | Habitual            | Habitual  | Habitual                      | Habitual               | Habitual  | Raro                             | Ninguno   | Ninguno           | Raro                             | Raro                             | Ninguno                          | Ninguno         | Ninguno                        | Ninguno           |  |
| Efecto en el funcionamiento cognitivo elevado                              | Algo                | Algo  | Más                           | Más                    | Algo  | Menos                            | Menos   | Menos             | Más                              | Menos                            | Algo                             | Menos           | Algo                           | Menos             |  |
| Potencial de insuficiencia hepática, anemia aplásica, exantema             | Si (todos)          | Si (todos)  | Si (todos)                    | Si (todos)             | Si (insuficiencia hepática)                                 | Si (todos)                       | Si (exantema)   | No                | Si (insuficiencia hepática)      | Si (exantema)                    | No                               | No              | Si (exantema, anemia aplásica) | No                |  |
| Cambios en el peso   | Ninguno             | Aumento de peso*  | Ninguno                       | Ninguno                | Aumento de peso**   | Pérdida de peso*                 | Ninguno   | Aumento de peso*  | Pérdida de peso*                 | Ninguno                          | Ninguno                          | Ninguno         | Pérdida de peso*               | Aumento de peso** |  |
| Uso en pacientes con disfunción renal                                      | Sin ajuste de dosis | Sin ajuste de dosis   | Ligero ajuste de dosis        | Ligero ajuste de dosis | Sin ajuste de dosis   | Ligero ajuste de dosis           | Sin ajuste de dosis   | Ajuste de dosis   | Ajuste de ligero a moderado      | Ligero ajuste de dosis           | Sin ajuste de dosis              | Ajuste de dosis | Ligero ajuste de dosis         | Ajuste de dosis   |  |
| Uso en pacientes con disfunción hepática                                   | Efecto variable     | Efecto variable   | Efecto variable               | Efecto variable        | Se recomienda precaución                                    | Se recomienda precaución         | Sin efecto  | Sin efecto        | Ajuste de ligero a moderado      | Ligero ajuste de dosis           | Ajuste de ligero a moderado      | Sin efecto      | Ajuste de ligero a moderado    | Sin efecto        |  |
| Psicosis, problemas de conducta, depresión                                 | Ocasional           | Ocasional (puede mejorar algunos trastornos de la conducta) | Más habitual                  | Más habitual           | Ocasional (puede mejorar algunos trastornos de la conducta) | Infrecuente                      | Ocasional (puede mejorar algunos trastornos de la conducta) | Ocasional (niños) | Ocasional                        | Ocasional                        | Ocasional                        | Más habitual    | Ocasional                      | Ocasional         |  |
| Posibilidad de aumentar la dosis con rapidez                               | Si                  | No  | Sólo en pacientes obnubilados | No                     | Si  | No se recomienda (tolerabilidad) | No  | Si                | No se recomienda (tolerabilidad) | No se recomienda (tolerabilidad) | No se recomienda (tolerabilidad) | Si              | No                             | Si                |  |
| Formulación intravenosa  | Si                  | No  | Si                            | No                     | Si  | No                               | No  | No                | No                               | No                               | No                               | Si              | No                             | No                |  |

\* No aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos, pero mencionado en la guía práctica de la American Academy of Neurology (AAN), con evidencia de clase I  
 \*\* No aprobado por la FDA ni mencionado en la guía de práctica clínica de la AAN.  
 + = Moderado  
 ++ = Moderado

Taula 2. Característiques farmacocinètiques i nivells recomanats del AEDs.

| Pharmacokinetic parameters and serum reference ranges of the major antiepileptic drugs in adults |                          |                           |                                |   |  |  |   |   |  |
|--|--------------------------|---------------------------|--------------------------------|---|--|--|---|---|--|
| Drug   | Oral bioavailability (%) | Serum protein binding (%) | Time to peak concentration (h) | Time to steady-state* (days)                | Half-life in the absence of interacting comedication (h) | Half-life in patients comedicated with enzyme inducers (h) | Comment   | Reference range (mg/L)                              | Conversion factor (F) (µmol/L = F × mg/L)      |
| Carbamazepine  | ≥95                      | 75                        | 2-9 <sup>a</sup>               | 2-4 <sup>b</sup>                            | 8-20 <sup>c</sup>  | 5-12 <sup>d</sup>  | Active 10,11-epoxide metabolite contributes to clinical effects             | 4-12  | 4.23   |
| Clobazam   | ≥95                      | 85                        | 1-3                            | 7-10 <sup>e</sup>                           | 10-30  | ?  | Active N-desmethyl-metabolite contributes to clinical effects               | 0.03-0.3 (clobazam)<br>0.3-3 (desmethyl metabolite) | 3.33 (clobazam)<br>3.49 (desmethyl metabolite) |
| Clonazepam   | ≥95                      | 85                        | 1-4                            | 3-10  | 17-56  | 11-35  | 7-amino metabolite retains some pharmacological activity                    | 0.02-0.07   | 3.17   |
| Ethosuximide   | ≥90                      | 0                         | 1-4                            | 7-10  | 40-60  | 20-40  |   | 40-100  | 7.08   |
| Felbamate  | ≥90                      | 25                        | 2-6                            | 3-4   | 16-22  | 10-18  |   | 30-60   | 4.20   |
| Gabapentin   | ~60 <sup>f</sup>         | 0                         | 2-3                            | 1-2   | 5-9  | 5-9  |   | 2-20  | 5.84   |
| Lamotrigine  | ≥95                      | 55                        | 1-3 <sup>g</sup>               | 3-8 (15-15 with valproic acid comedication) | 15-35 (30-90 with valproic acid comedication)            | 8-20 (15-35 with valproic acid comedication)               |   | 2.5-15  | 3.90   |
| Levetiracetam  | ≥95                      | 0 <sup>h</sup>            | 1                              | 1-2   | 6-8  | 6-7  |   | 12-46   | 5.87   |
| Oxcarbazepine  | 90 <sup>i</sup>          | 40 <sup>i</sup>           | 3-6 <sup>g</sup>               | 2-3 <sup>g</sup>                            | 8-15 <sup>g</sup>  | 7-12 <sup>g</sup>  |   | 3-35 <sup>g</sup>                                   | 3.96 <sup>g</sup>                              |
| Phenobarbital  | ≥95                      | 55                        | 0.5-4                          | 12-24                                       | 70-140   | 70-140   |   | 10-40   | 4.31   |
| Phenytoin  | ≥80 <sup>j</sup>         | 90                        | 1-12 <sup>k</sup>              | 5-17  | 30-100 <sup>l</sup>                                      | 30-100 <sup>l</sup>  |   | 10-20   | 3.96   |
| Pregabalin   | ≥90                      | 0                         | 1-2                            | 1-2   | 5-7  | 5-7  |   | NE <sup>m</sup>                                     | 6.28   |
| Primidone  | ≥90                      | 10                        | 2-5                            | 2-4   | 7-22   | 3-12   | Metabolically derived phenobarbital contributes largely to clinical effects | 5-10 <sup>n</sup>                                   | 4.58   |
| Tiagabine  | ≥90                      | 96                        | 0.5-2                          | 1-2   | 5-9  | 2-4  |   | 0.02-0.2  | 2.66   |
| Topiramate   | ≥80                      | 15                        | 2-4                            | 4-5   | 20-30  | 10-15  |   | 5-20  | 2.95   |
| Valproic acid  | ≥90                      | 90 <sup>i</sup>           | 3-6 <sup>g</sup>               | 2-4   | 11-20  | 6-12   |   | 50-100  | 6.93   |
| Vigabatrin   | ≥60                      | 0                         | 1-2                            | 1-2   | 5-8  | 5-8  |   | 0.8-36  | 7.74   |
| Zonisamide   | ≥95                      | 50                        | 2-5                            | 9-12  | 50-70  | 25-35  |   | 10-40   | 4.71   |

<sup>a</sup> Immediate-release tablets; <sup>b</sup> at the initiation of treatment, time to reach steady state may be up to 5 weeks due to autoinduction. Reported half-lives refer to patients on chronic therapy (half-lives are considerably longer after a single dose); <sup>c</sup> includes time to steady state for active metabolite N-desmethyl-clobazam; <sup>d</sup> bioavailability decreases with increasing dosage; <sup>e</sup> pharmacokinetic parameters, reference range and conversion factor refer to the active mono-hydroxy-derivative (MHD) metabolite; <sup>f</sup> bioavailability and rate of absorption depends on formulation; <sup>g</sup> elimination is not first order; and half-life increases with increasing serum concentration; <sup>h</sup> not established; <sup>i</sup> phenobarbital concentrations should also be monitored; <sup>j</sup> fraction bound to serum proteins decreases with increasing drug concentration; <sup>k</sup> enteric-coated tablets ingested in a fasting state; these values are based on half-life values in the absence of interacting comedication.

**Taula 3. Fàrmacs potencialment epileptògens**

|  |  |
|--|--|
| <p><b>Analgèsics</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Narcòtics:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Petidina</li> <li>- Dextropropoxifeno</li> </ul> </li> <li>- No narcòtics:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Àcido acetilsalicílic</li> <li>- Àcido mefenàmic</li> </ul> </li> </ul>  | <p><b>Contrastes radiològics intravasculares</b></p>   |
| <p><b>Anestèsics y antiarrítmics</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enflurano</li> <li>- Lidocaína y bupivacaína</li> <li>- Otros antiarrítmics</li> </ul>   | <p><b>Estimulantes del SNC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Teofilina</li> <li>- Cocaína</li> <li>- Anfetaminas</li> </ul>   |
| <p><b>Antihistamínicos HI:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Difenhidramina</li> </ul>  | <p><b>Psicofàrmacs:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antidepressivos:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Amitriptilina</li> <li>- Amoxapina</li> <li>- Bupropion</li> <li>- Clorimipramina</li> <li>- Imipramina</li> <li>- Maprotilina</li> <li>- Nefazadona</li> <li>- ISRSs</li> <li>- Venlafaxina</li> </ul> </li> <li>- Inhibidores de la MAO</li> <li>- Lítio</li> <li>- Neurolepticos:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Clorpromazina</li> <li>- Clozapina</li> <li>- Flufenazina</li> <li>- Haloperidol</li> <li>- Pimozida</li> <li>- Risperidona</li> <li>- Tiordazina</li> <li>- Trifluoperazina</li> </ul> </li> </ul> |
| <p><b>Antiinfecciosos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\beta</math>-lactàmics:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Penicilina</li> <li>- Imipenem/Cilastatina</li> </ul> </li> <li>- Isoniazida</li> <li>- Quinolonas:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ciprofloxacino</li> <li>- Enoxacino</li> <li>- Nalidíxico</li> <li>- Norfloxacino</li> <li>- Ofloxacino</li> </ul> </li> <li>- Cloroquina</li> </ul> | <p><b>Vacunas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antipertussis</li> </ul>   |
| <p><b>Antineoplàsics e immunosupresores:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cloranbucil</li> <li>- Metotrexato</li> <li>- Vincristina</li> <li>- Ciclosporina</li> </ul>   |  |

## Diagnòstic de l'estat epilèptic

**Clínic:** Seguint la definició actual, crisi de llarga durada o repetides sense recuperació de la consciència entre les crisis amb fracàs dels mecanismes d'autoregulació.

Segons la durada els classificarem en:

- Premonitori (a partir dels 5 minuts).
- Inicial (amb duració superior als 15 minuts)
- Establert (> 30 minuts)
- Refractari (> 60 minuts).

El temps de durada anirà relacionat amb les diferents pautes terapèutiques.

**EEG:** Tan aviat com sigui possible, per confirmar la persistència o desaparició de les alteracions elèctriques.

**Etiològic:** Segons la causa sospitada.

- Anàlisis de nivells als epilèptics coneguts.
- Anàlisis, TAC, PL en els pacients sense patologia prèvia i en els epilèptics coneguts sense sospita de fracàs terapèutic.

## Tractament del status convulsiu i del status parcial complex

### Epilèptic no conegut

**Status premonitori: opcions a urgències.**

*Diazepam:* 10mg ev en 5m. Útil en 1-3m. Repetint-se dosis als 5 minuts si no es controla. Pràcticament sempre se-

guít d'impregnació amb pht 15-20mg/kg a 50mg/m i amb 4-6mg/kg/d de manteniment o amb vpa.

*Clonazepam* 1-2 mg en 2m. Útil en 3-10m. Repetir si no es controla. Pot continuar-se amb pht o vpa o transitòriament, si es controla, amb el mateix czp en perfusió contínua a dosis de 3-4mg/24 hores (augmentant a un màxim de 8-12mg/d si no es controla\*).

**Status premonitori: opcions a la planta.**

*Valproato sòdic* a dosis de 15 - 20mg/kg en 3-5m i perfusió posterior a la \_ h de la dosis inicial, d'1mg/kg/h (1200-1600 mg/24h ). Menor risc de deprivació respiratòria.

Només en situacions excepcionals bzp i en aquest cas preferible probablement clonazepam, amb possibilitat de midazolam sublingual, nasal o im a dosis de carga de 5mg (fins un màxim de 15 mg) (amb poca experiència pròpia).

**Status inicial**

A partir del minut 15 si persisteix l'activitat crítica.

• Opcions.

- Continuar el tractament segons el fàrmac utilitzat en primera instància:
- Diazepam. Continuar amb la impregnació de pht o de vpa.
- Clonazepam. Impregnació amb pht o vpa si no s'ha realitzat (major rapidesa que amb augment de dosificació del clonazepam)
- Valproato sòdic. Completar la dosis fins 20mg - 30mg /kg.

### Epilèptic conegut

**Status premonitori i inicial**

*I - Status per deprivació del tractament previ amb PHT - VPA - LEV - PB.*

• Opcions.

- DZP o CZP en bolo seguit de dosis de carga parcial del fàrmac prèviament administrat.
- Si no es controla, associar en impregnació algun dels que no estigués prenent prèviament.

*II - Status per deprivació del fàrmac/fàrmacs utilitzats, amb un altre tractament previ als anteriorment citats.*

• Opcions.

- Clonazepam en bolo, amb perfusió continua posterior fins a administrar dosis plenes per sng/oral del fàrmac/s prèviament utilitzats, amb obtenció de nivells útils.
- Si no es controla associar PHT- VPA- LEV.

*III - Status per fracàs del tractament previ o per malaltia intercurrent.*

- Benzodiacepines.
- Mateix protocol que en els no epilèptics.
- Mantenir sempre el tractament previ, davant el risc d'agreujament per supressió brusca dels AEDS utilitzats.

**Status establert en epilèptics no coneguts i coneguts.**

- Opcions.
  - Completar la impregnació amb PHT si s'ha utilitzat en 1ª intenció amb 5-10mg/kg més de PHT.
  - Associar un 2º fàrmac VPA a PHT o PHT a VPA.
  - Valorar la utilització del LEV (levitiracetam), en bolo de 20mg/kg durant 15m seguit de 1500mg/12 h, si existís una contraindicació per PHT o VPA.
  - Possibilitat de fenobarbital EV 20mg/kg en bolo de 75-100 mg/m i posteriorment 60mg /8h (no utilitzada al nostre hospital).
  - Avisar a UCI davant la possibilitat de status refractari.

**Cronologia del tractament del status inicial a urgències**

- Minut 0 Cures generals - estudi.
- Minut 5 Benzodiazepines. DZP - CZP.
- Minut 15 Impregnació PHT - VPA.
- Min 30-45 Completar impregnació.
- Minut 45 Associar VPA - PHT - LEV.
- Minut 60 Anestèsics - UCI.

**Cronologia en epilèptic conegut**

- Minut 0 Cures generals - estudi.
- Minut 5 Benzodiazepines. CZP.
- Minut 15 Impregnació parcial o total (segons fàrmac prèviament utilitzat)
- Min 30-45 Completar impregnació.
- Minut 45 Associar VPA - PHT - LEV.
- Minut 60 Anestèsics - UCI.

**Sempre mantenir el tractament previ.**

## Diagnòstic i tractament de la malaltia de Parkinson

Dra. Oliveres

Servei de Neurologia. Hospital Universitari Sagrat Cor.

### Malaltia de Parkinson

Malaltia neurodegenerativa, de etiologia desconeguda, amb un substrat patològic fonamental de pèrdua de neurones Dopaminèrgiques de la part compacta de la substància negra, i la seva conseqüència neuroquímica de dèficit de Dopamina en el Putamen. *(A l'hora de presentació de la simptomatologia clínica motora ja han degenerat un 60-80% de les cèl·lules de la part compacta de la S. negra; amb una pèrdua del 80-95% de Da en el Putamen i d'un 40-60% de la activitat de la DDC)*

- Altres vies afectades: Serotoninèrgiques, Colinèrgiques, Noradrenèrgiques.
- És una sinucleopatia, on predominen inclusions de C. Lewy a la pars compacta.

### Diagnòstic

Es un diagnòstic clínic, basat en la simptomatologia motora

#### A. Possible:

- Dos dels quatre criteris majors motors (obligat bradicinèsia o tremolor).
- Absència dels signes dubtosos.
- Bona resposta a la L-Dopa o als agonistes dopaminèrgics.

#### B. Probable:

- Tres dels quatre criteris.
- Absència dels signes dubtosos.
- Bona resposta i sostinguda (mes de 3 anys) a L-Dopa o AD.

### Síntomes motors:

- Bradicinèsia
- Tremolor de repòs a 4-6 Hz
- Rigidesa
- Inici asimètric

Altres: Alliberació dels reflexes primitius.

Alteració dels reflexes posturals (en fases més avançades).

### Signes dubtosos:

- Demència des de l'inici → DCL (sinucleopatia)
- Al·lucinacions des de l'inici → DCL

- Alteracions posturals abans dels 3 anys → AMS (sinucleopatia).
- Alteracions autonòmiques abans dei 3 anys → AMS
- Signes d'altres sistemes: piramidals, cerebel·losos, parietals...
- Disàrtria / disfàgia des de l'inici.
- Oftalmoparèsia → PSP (taupatia).
- Inici simètric → Fàrmacs.

### Síntomes no motors:

Premòrbids:

- Constipació
- Hipòsmia
- Alteració de la son en la fase REM
- Depressió

Al llarg de la malaltia:

- Trastorns Neuro-Psiquiàtrics / conductuals
  - T. Control dels impulsos: Obsessiu - compulsiu (sexual /jocs /...)
  - S. Psicòtics (al·lucinacions / idees delirants)
  - S. Afectius (depressió / ansietat / hipomania)
  - Demència
- Trastorns Autonòmics
  - Alteracions cardiovasculars
    - Hipotensió ortostàtica
  - Alteracions genito-urinàries
    - Hiperactivitat del Detrusor: Urgència urinària, pol·laciúria, nictúria → Incontinència urinària.
    - Hipoactivitat del Detrusor: dificultat per iniciar la micció, buidament insuficient → Retenció urinària
    - Disfunció sexual
  - Alteracions gastrointestinals
    - Disfàgia
    - Baveig (més que franca sialorrea)
    - Constipació
    - Pèrdua de pes
  - Termoregulació
    - Hiperhidrosis
    - Anhidrosis
    - Intolerància al fred o a la calor
- Trastorns Sensorials
  - Hipòsmia

- Dolor
- Transtorns de la Son
  - Durant la fase REM
  - SPI
  - Alteració del ritme circadià (insomni / despertar...). Somnolència diürna
- Altres:
  - Fatiga
  - Diplopia
  - Seborrea

## Ajudes al diagnòstic clínic

### Test farmacològics:

Test de L-Dopa i/o test de Apomorfina: (grau de recomanació B)

### RMN cerebral:

- No útil per confirmar el diagnòstic de M. Parkinson.
- Té valor per descartar HNT / Parkinson vascular.
- Si hi ha hipodensitat Putaminal amb T2 / hiperdensitat Protònica → AMS.
- Si hi ha atrofia mesencèfal rostral (signe del colibrí) i PSP.

### Neuroimatge funcional:

- PET: (grau de recomanació U)
  - Valora l'activitat de la DDA
  - Marcador: F-Dopa - asimetria en els Putamen (E.P. inicial)
- SPECT: (grau de recomanació C)
  - Valora el dèficit de la proteïna presinàptica transportadora de Da.
    - Marcador presinàptic: <sup>123</sup>I-ioflupano o DaT-SCAN®
      - Alterat quant hi ha símptomes clínics.
      - No diferència entre: EP - AMS - PSP - DCB
      - DD: altres tremolors, Parkinson per fàrmacs, P vascular
      - Marcador de la progressió de la malaltia? (Útil per diferenciar entre: EA i DCL -criteris diagnòstics-)
    - Marcador postsinàptic: <sup>123</sup>I-IBZM (receptors D2)
      - DD: Parkinson (normal) i altres parkinsonismes (alterat)

### Gammagrafia cardíaca:

Valora un dèficit adrenèrgic postganglionar del cor. Marcador <sup>123</sup>MIBG

- L'alteració ja està present en fases pre-clíniques
- Alterat en Parkinson (i DCL): sinucleopaties
- Normal en AMS (preganglionar), i taupaties (PSP i DCB)

### Sonografia transcranial:

Hiperecogenitat de la substància negra.

### Síntomatologia no motora: Test d'olfacte. (grau de recomanació B)

La hipòsmia és signe de sinucleopatia

- Pot ser útil per distingir entre EP i PSP o DCB
- Però no entre EP i AMS

## Tractament dels símptomes motors

### Farmacològics

- El tractament és només simptomàtic.
  - No hi ha fàrmacs que modifiquin -fisiopatològicament- el curs de la malaltia.
- No hi ha una proposta uniforme.
- No hi ha evidència de teràpia neuroprotectora.
- S'ha d'individualitzar segons: edat d'inici, condicions del pacient, necessitats...

### L-DOPA

- És un precursor de la Dopamina (ja que aquesta no passa la BHE).
- És el primer fàrmac dopaminèrgic, i encara el més efectiu per S. motors.
- Absorció a nivell de budell prim per a neutres: millor administrar-la en dejú.
- Associat amb inhibidors de la dopadescarboxilasa: benserazida o carbidopa.
- Vida mitja molt curta: 1h - 1h.30min.; s'administra en 3-4 o més dosis diàries.
  - Estimulació pulsàtil dels receptors → complicacions motores
- ✓ En Parkinson inicial, molt bona resposta (*si no és així, dubtar del diagnòstic*)
- ✓ Però útil en qualsevol moment de la malaltia
- ✗ Nàusees, vòmits e hipotensió ortostàtica
- ✗ Glaucoma d'angle estret i melanoma
- Però després de 4-6 anys acostumen a aparèixer les complicacions motores:
  - Fluctuacions:
    - Deteriorament de fi de dosis (*wearing off*)
    - Retràs en l'inici (*delayed on*)
    - Fallida de la dosis (*no on*)
    - Resposta impredecible (*on-off*)
  - Discinèsies
    - Pic de dosis
    - Difàsiques (a l'inici i final de cada dosi)
    - Distonia en *off*

Estratègies per disminuir aquesta alliberació pulsàtil:

- Augmentar el nombre de dosis/dia, disminuint la quantitat de cada una d'elles
- L-Dopa d'alliberació retardada:
  - Menor biodisponibilitat
    - pràcticament en desús, per la seva erràtica alliberació
  - ✓ En deteriorament de fi de dosis lleus
  - ✓ Última dosi del dia

**X** Pot induir discinèsies greus

- Afegir un inhibidor de la COMT

La COMT és una altra enzima que metabolitza la L-Dopa a Dopamina. La seva inhibició incrementa la biodisponibilitat.

- Tolcapona: inhibidor perifèric i central

S'administra 3 cops al dia.

**X** Perill d'hepatotoxicitat.

- Entacapona: inhibidor perifèric

S'administra amb cada dosi de L-Dopa

✓ Disminueixen el període off, però no milloren la resposta en on.

✓ Hi ha un preparat, amb els dos inhibidors en una sola preparació.

✓ Es útil quan apareixen complicacions motores, però també s'aconsella la seva administració des de l'inici del tractament amb L-Dopa.

**X** Discinèsies, nàusees, hipotensió ortostàtica, psicosis.

- Infusió duodenal de L-Dopa

✓ Pacients amb complicacions motors greus, però que encara responen a la L-Dopa.

✓ Pot ser útil en persones de més de 65-70, on la cirurgia esta contraindicada. S'evita l'absorció erràtica al seu pas per l'estómac.

✓ Té els efectes d'una alliberació continua, més fisiològica.

**X** Portador de gastrostomia.

## Agonistes dopaminèrgics

- Vida mitja més llarga que la L-Dopa.
- Actuen estimulants directament els receptors DA de l'estriat → per tant s'evita la via nigroestriada degenerada.
- Hi ha dos grans grups: no ergòtics i ergòtics, aquests últims pràcticament en desús per produir fibrosis, especialment valvulopaties.

| No ergòtics | Ergòtics      |
|-------------|---------------|
| Pramipexol  | Bromocriptina |
| Ropirinol   | Cabergolida   |
| Rotigotina  | Pergolida     |
| Apomorfina  | Lisuride      |

### Pramipexol i Ropirinol

#### Pramipexol:

Afinitat per receptors D<sub>3</sub>, encara que també per D<sub>2</sub> i D<sub>4</sub>, i també sobre receptors B-adrenèrgics, muscarínics i serotoninèrgics.

Pendent d'una pròxima presentació d'alliberació retardada.

#### Ropirinol:

Alta afinitat per receptors D<sub>2</sub>.

Recentment ja està disponible amb presentació d'alliberació retardada.

• No hi ha evidència que l'un sigui superior en eficàcia a l'altre, però un pacient pot respondre millor a un i no a l'altre (possiblement a causa de la diferent afinitat pels diversos receptors).

• Es pot realitzar el canvi entre els agonistes, d'un dia per l'altre, a dosis bioequivalents.

✓ Eficaces tant en monoteràpia, com conjuntament amb L-Dopa.

**X** Confusió, psicosis, al·lucinacions, somnolència diürna → vigilar la seva administració en persones grans (més de 70a), o antecedents.

**X** Nàusees, vòmits, hipotensió ortostàtica.

#### Rotigotina

És un fàrmac liposoluble.

Afinitat per receptors D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>.

✓ La seva administració és amb pegat transdèrmic.

✓ Alliberació continua i nivells sèrics estables.

✓ No interaccions farmacològiques.

**X** Reaccions cutànies.

#### Apomorfina

Escassa biodisponibilitat oral, pel seu important metabolisme hepàtic.

S'administra subcutàniament.

Resposta ràpida als 15' i dura unes 2 hores.

Vigilar resposta excessiva si s'associa a l-COMT.

✓ Útil per revertir el fenomen "off", en fluctuacions greus i complexes → tractament de rescat.

✓ Infusió subcutània diürna.

#### Anticolinèrgics

Actuen inhibint la Acetil-Colina i, per tant, facilitant la transmissió de la DA.

• Trihexifinedilo.

• Biperideno.

• Prociclidina.

✓ Són efectius per control del tremolor resistent a altres fàrmacs.

**X** Glaucoma, retenció urinària, constipació, sequedat de boca.

**X** Vigilar amb broncodilatadors: bromur d'ipratropi.

**X** Pacients d'edat: trastorns de la memòria, confusió, psicosis.

#### Inhibidors de la MAO-B

L'enzima MAO-B, metabolitza les catecolamines a nivell cerebral i té gran afinitat per la dopamina (degradació de la dopamina) → La seva inhibició augmenta la dopamina disponible a nivell del estrat.

Son fàrmacs útils tant en monoteràpia com amb T. Dopaminèrgica.

- Selegilina.
- Rasagilina.

No s'ha demostrat efecte neuroprotector en assaigs clínics.

Provoquen una inhibició irreversible, i els seus efectes poden durar setmanes / mesos.

- ✓ Indicats a l'inici de la malaltia.

✗ Risc de S. serotoninèrgic amb IRS i/o Tricíclics.

- ✗ Risc d'hipertensió amb I-MAO-A.

### Amantadina

Antagonista dels receptors glutaminèrgics → però mecanisme d'acció encara no ben conegut.

Augmenta l'alliberació de DA i disminueix la recaptació de DA.

- ✓ Útil en les primeres fases de la malaltia.
- ✓ És l'únic fàrmac que ha demostrat disminuir les discinèsies al menys a curt termini.
- ✗ Edemes, sequedat de boca, al·lucinacions, confusió.

## Quirúrgics

### Estimulació cerebral profunda

Son elèctrodes d'alta freqüència implantats al n. subtalàmic.

A diferència de les tècniques prèvies, és un procés reversible i amb menys efectes secundaris.

- ✓ Millora la funció motora.
- ✓ Permet reduir fins a un 50 % el tractament dopaminèrgic previ → disminuiran per tant les discinèsies fluctuacions.
- ✓ Pacients amb bon estat físic i cognitiu i joves (menors de 65-70 anys) Pacients que segueixin responen a L-Dopa.

- ✗ Risc d'hemorràgia cerebral.

Les intervencions prèvies: talamotomia, palidotomia, subtalamotomia, pràcticament en desús.

### Tractament dels símptomes no motors

#### Trastorns neuropsicològics

- Depressió.
  - Dificil de diferenciar a vegades de la pròpia malaltia (dels s. motors).
  - Alta prevalença 10-70 %
  - Pot ser previ a la simptomatologia motora.
    - ✓ Sertralina i IRS.
- Demència.
  - Més freqüent a mesura que avança la malaltia → complex Parkinson - Demència.
    - ✓ Rivastigmina i altres Anticolinesteràsics.
- S. psicòtics de control dels impulsos.
  - Al·lucinacions visuals complexes (persones, animals...), també auditives. Predominen cap al vespre i nit.
  - Trastorns obsessius-compulsius, en l'esfera de compres, jocs, sexe...

– A causa dels tractaments Dopaminèrgics: Agonistes i L-Dopa.

– Moltes vegades infradiagnosticats.

- ✓ Valorar retirar fàrmacs per aquest ordre: 1. Anticolinèrgics. 2. I MAO-B. 3. Amantadina. 4. Agonistes. 5. L-Dopa.

- ✓ Afegir Antipsicòtics atípics: Quetiapina i Clozapina (no empitjoren el S. Motors, per la seva més alta afinitat pels Receptors serotoninèrgics 5HT).

### Trastorns de la son

- Insomni → formulacions retardades de L-Dopa.
  - Per fàrmacs (I MAO-B i Amantadina) → no donar a partir de 12-14 h.
  - Per comorbilitat (depressió, demència).
- Trastorn del comportament durant la fase REM → Clonazepam.
- Somnolència diürna → evitar Agonistes Dopaminèrgics.

### Disfuncions autonòmiques

#### Hipotensió ortostàtica

- Disminuir/ retirar tractament agonistes dopaminèrgics (sobretot si és de recent instauració)
- Augmentar consum de sal, aigua i cafè de la dieta.
- Evitar fàrmacs hipotensors.
- Evitar canvis sobtats de posició.
- Mitges elàstiques.
  - ✓ Tractament amb mineral-corticoides: fludrocortisona (Astonin®).
  - ✓ Alfa-adrenèrgics: midodrina.

#### S. Urinaris

(Descartar altres causes: ITU; H.P. en homes; incontinència d'esforç en dones).

- Hiperactivitat del Detrusor: Incontinència urinària.
  - ✓ F. Anticolinèrgics "nous" (*major afinitat pels Receptors Muscarínics*) → Solifenacina (Vesicare®) i Darifenacina (Enablex®).
- Hipoactivitat del Detrusor: Retenció urinària.
  - Eliminar Anticolinèrgics.
    - ✓ Afegir antagonistes de receptor ± adrenèrgic: Doxazosina, Tamsulosina.

#### S. Sexuals

- Disminució de la libido.
  - ✓ Sildenafil, Tadalafilo.
- Hipersexualitat → disminuir dopaminèrgics.

#### Sialorrea o baveig

- Es més per dificultat de deglutir, i posició/distonia en anteverció, que per augment de la producció salival.
  - ✓ Afegir Anticolinèrgics.
  - ✓ Toxina Botulínica??? → pot augmentar la disfàgia.

### Estrenyiment

- Augmentar l'aportació de líquids i fibra en la dieta.
- Evitar Anticolinèrgics.
  - ✓ Laxants osmòtics: lactulosa o llet de magnèsia.

### Nàusees

- Domperidona

## 'Recomanacions' en el tractament de la malaltia de parkinson inicial

- No hi ha proposta uniforme.
- S'ha d'individualitzar el tractament.
- Millor començar a tractar des de l'inici.
- No hi ha teràpia neuroprotectora / neurorescatadora de la malaltia → Modificadora del curs?
- Inhibidor de la I MAO - B (Rasagilina).
- Anticolinèrgics / Amantadina, en pacients joves.
- Levodopa en pacients majors de 70 anys.
- Agonistes en pacients menors de 70 anys.
- Si no hi ha resposta clínica i no rep T. Dopaminèrgics → afegir Levodopa/ Agonistes.
- Si no hi ha resposta clínica i rep T. Dopaminèrgics.
  - augmentar dosis.
  - canviar de Agonista.
  - afegir Levodopa o Agonista.
- Afegir Propanolol si hi ha tremolor postural.

## 'Recomanacions' en el tractament de les complicacions motors

### Fluctuacions

- Ajustar dosis de Levodopa a 4-6 cops per dia.
- Afegir inhibidors de la COMT i/o MAO B.
- Afegir / augmentar / canviar, d'Agonistes.
- Afegir Amantadina / Anticolinèrgics.
- Formulacions Levodopa retardada?
- "Off" impredecible i injeccions subcutànies d'apomorfina.

### Discinèsies

- Augmentar el número de dosi de Levodopa amb menor quantitat per dosi.

- Afegir Amantadina.
- Retirar inhibidors de la MAO i/o COMT.

### Si continua el mal control

- Infusió duodenal de Levodopa.
- Infusió subcutània d'Apomorfina.
- Estimulació cerebral profunda.

### Psicosis Dopaminèrgica

- Disminuir: Anticolinèrgics, Amantadina, Agonistes, inhibidors de la MAO i COMT i per últim reduir Levodopa.
- Afegir antipsicòtics atípics; Quetiapina, Clozapina.

### Demència

- Retirar: anticolinèrgics, amantadina, tricíclics, BDZ.
- Afegir anticolinèrgics: Rivastigmina.

| Fàrmac                                       | Vida mitja    | Dosi màxima | Presentació  |
|--|---------------|-------------|--|
| Levodopa / Carbidopa                         | 1,5 - 2       | > 1.000     | Sinemet plus* 100/25 mg.<br>Sinemet* 250/25 mg.                        |
| Levodopa / Carbidopa (alliberació retardada) | ?             |             | Sinemet plus retard* 100/25<br>Sinemet retard* 250/25                  |
| Levodopa / Benseracida                       | 1,5           | > 1.000     | Madopar* 200/50 mg.  |
| Levodopa / carbidopa / Entacapona            | 1,5 - 2,5     | > 1.000     | Stavelo* 50, 100, 150, 200   |
| Pramipexol                                   | 8 - 12        | 4,2         | Mirapexin* 0,18, i 0,7 mg.   |
| Ropinirol                                    | 6<br>continua | 24          | Requip* 0,25, 1, 2, 5 mg.<br>Requip Prolib* 2, 4, 8 mg.                |
| Rotigotina                                   | continua      | 24          | Neupro* 2, 4, 6, 8 mg. (pegats)  |
| Apomorfina                                   | 0,15 - 2      | 6 - 8       | Apo-go Pen* 10mg/ml (s.c.)   |
| Entacapona                                   | 1,5 - 3,5     | 1.600       | Comtan* 200 (amb cada dosi Dopa)                                       |
| Tolcapona                                    | 2 - 3         | 600         | Tasmar* 100 (tres cops al dia)   |
| Selegilina                                   | 1,2           | 10          | Plurimen* 5 mg.  |
| Rasagilina                                   | 1 - 2         | 1           | Azilect* 1 mg.   |
| Amantadina                                   | 10            | 400         | Amantadina* 100 mg.  |
| Trihexefinedilo                              | 3,5           | 15          | Artane* 2 i 5 mg.  |
| Biperideno                                   |               |             | Akineton* comp 2 i 4 mg; iny 5 mg                                      |
| Rivastigmina                                 |               |             | Exelon* 1,5; 3; 4,5; 6 mg.<br>Exelon pegat* 4,6 i 9,5 mg.<br>Prometax* |
| Donepecilo                                   |               |             | Aricept* 5 i 10 mg.  |
| Quetiapina                                   |               |             | Seroquel* 25, 100, 200, 300 mg.  |
| Clozapina                                    |               |             | Leponex* 25, 100 mg.   |

## Metástasis cerebrales

Emili Comes Maymo\*, M<sup>a</sup> Ángeles Ramis Andrés\*\*, Margarita Centelles Ruiz\*\*\*

\*Servicio de Neurología. Hospital Universitari Sagrat Cor; \*\*Medicina familiar y comunitaria; \*\*\*Servicio de oncología

### Introducción

Las complicaciones neurológicas del cáncer diseminado o avanzado se clasifican en no metastásicas y metastásicas.

Las no metastásicas engloban a los AVC, infecciones, trastornos metabólicos, complicaciones del tratamiento y síndromes paraneoplásicos.

Dentro de las metastásicas, se encuentran las metástasis cerebrales, las leptomenígeas, las medulares, y las compresiones e infiltraciones de plexos y pares craneales.

Ambos grupos requieren un diagnóstico y tratamiento precoz dado su potencial gravedad y sus repercusiones en la vida del paciente.

Las metástasis cerebrales representan la complicación más frecuente y el tumor intracraneal más común en adultos. Diversos estudios reflejan que aparecen en un 10 -40% en los estadios avanzados.

Cierto es que su incidencia se encuentra en aumento debido a las nuevas técnicas de imagen, el diagnóstico precoz y los tratamientos más efectivos del cáncer sistémico que prolongan la vida del paciente oncológico. El riesgo de desarrollar metástasis cerebrales varía en función del tumor primario. Hay estudios que sugieren que algunos agentes quimioterápicos utilizados en el tratamiento del cáncer sistémico pueden producir defectos transitorios en la barrera hematoencefálica normal, lo que podría favorecer el desarrollo de dichos tumores en el SNC.

Los tumores más frecuentemente asociados con metástasis cerebrales son el cáncer de pulmón, en especial el de células pequeñas, el cáncer de mama y el melanoma.

Las metástasis leptomenígeas ocurren en un 5-8% de los tumores sólidos, en general asociadas a metástasis cerebrales, siendo la frecuencia de un 10% en tumores hematológicos, sobre todo en linfomas no Hodgkin de alto grado y en las leucemias linfocíticas agudas y en estos casos presentándose muchas veces aisladas sin complicaciones cerebrales asociadas.

Por otro lado, las metástasis medulares ocurren en un 5-10% de las neoplasias sistémicas, siendo las más frecuentemente asociadas las de mama, pulmón y próstata.

El pronóstico es pobre y raramente, una vez diagnosticadas las metástasis, la supervivencia es superior al año de vida aunque, gracias a las novedades en el diagnóstico y tratamiento, se está incrementando la supervivencia, y es en muchos casos el tumor primario, y no la complicación metastásica, la causa de la muerte.

### Definiciones:

- Metástasis cerebrales: Tumores que se desarrollan en el cerebro, pero que provienen de un tejido u órgano situado fuera de él.
- Carcinomatosis Leptomenígea o Meningitis Carcinomatosa: Infiltración de las leptomeninges o del espacio subaracnoideo por el cáncer.
- Tumores primarios de SNC: Son los que se originan en el cerebro y en médula espinal, no dando metástasis en general pero si diseminaciones a través del LCR como el meduloblastoma y el ependimoma.

### Datos demográficos:

Edad entre los 50-70 años, con mayor frecuencia en la década de los sesenta.

Sexo masculino 1,6/1. Con diferencias entre los tipos de cáncer según sexo.

5 - 8: 1 Metástasis: Tumores Primarios de SNC.

### Formas de presentación de las metástasis cerebrales

#### Sintomáticas:

I ) Síntomas iniciales : Agudos - Subagudos (en general).

II) Durante la evolución:

- Globales: Derivados de la hipertensión endocraneal:
- Cefalea 24-53%, si aparece como síntoma neurológico aislado es probable que las metástasis cerebrales sean múltiples.
- Náuseas y vómitos.
- Alteraciones cognitivas 24 - 35%.
- Ataxia.
- Papiledema 10 %.
- Alteración del nivel de conciencia: desde disminución a coma.

Focales:

- Crisis comiciales 15-54%.
- Hemiparesia 43 %.
- Trastornos del lenguaje - Afasia.
- Alteración del campo visual.
- Irritación menígea.

**Asintomáticas:** Hallazgo en un estudio de neuroimagen.

**Relación temporal con el cáncer:**

- Sin cáncer previo conocido (10 - 30 %): Pulmón.
- Diagnóstico inicial sincrónico (30 %).
- Con cáncer ya diagnosticado:
  - Activo: Más frecuentemente pulmonar.
  - Controlado o en remisión, incluso de 20 años: Mama y melanoma.

**Frecuencia de metástasis en los diferentes tipos de cáncer:**

- 15 - 40 % de los pacientes con cáncer las presentaron.
- 35 % de los cánceres de pulmón:

A) *Carcinoma microcítico: Representa el 15-20% del total.*

El 80 % de metástasis aparecen durante el curso evolutivo, valorándose la posibilidad de radioterapia craneal profiláctica en pacientes con enfermedad limitada en remisión completa y en las diseminadas en tratamiento, sin afectación cerebral, que respondan a la quimioterapia.

Se ha observado en diferentes estudios que con este protocolo se consigue un incremento de supervivencia a los 3 años del 5,4%, una disminución del 25,3 % en la aparición de metástasis y una reducción de mortalidad anual en un 16%, sin confirmación de las secuelas neurológicas tardías (demencia-confusión y pérdida de memoria) en estudios prospectivos, si bien un 30 % tuvieron toxicidad, mayoritariamente cefalea.

Siempre que se alcance remisión completa tras el tratamiento se realizará radioterapia craneal profiláctica.

B) *Carcinoma no microcítico, especialmente el adenocarcinoma*

- 10% de los cánceres de mama:

- Gran variabilidad evolutiva.
- 10% enfermedad diseminada en el momento del diagnóstico.
- 20 - 30 % recaída sistémica.
- Pocas posibilidades curativas si es diseminado.
- Pueden ser cerebrales, carcinomatosis meníngea en un 2- 5% de los pacientes con cáncer mama diseminado, a nivel óseo con compresión medular o a nivel del SNP con afectación del plexo braquial.
- Poco frecuente la asociación de metástasis cerebrales y óseas.

La posibilidad de presentar metástasis dependerá de:

- Afectación ganglionar axilar.
- Tamaño del tumor (menor riesgo si es < de 2cm).
- Grado histológico (grado I bajo, II intermedio, III alto).
- Presencia de émbolos tumorales (mayor si émbolos en más de tres vasos).
- Receptores hormonales si son negativos hay mayor riesgo de metástasis. Si son positivos son predictivos de la respuesta al tratamiento con hormonoterapia.
- Amplificación del gen HER2, se asocia con mayor riesgo pero con mayores posibilidades de respuesta a trastuzumab.
  - 30 - 40% melanomas.
  - 8% hipernefoma que representa el 80 -85 % de los cánceres renales (especialmente agresivo el

subgrupo de tumor de los túbulos colectores de Bellini).

- 10% tumores germinales testicular.
  - Raro aisladas.
  - En general asociadas a metástasis sistémicas.
- 5% cánceres de colon.
- 5% carcinoma anaplásico de tiroides. Menos frecuentes en los carcinomas papilares, foliculares y medulares.

**Sospecha de localización del cáncer primario cuando las metástasis cerebrales son la primera manifestación de la enfermedad**

Según: Frecuencia.

Localización.

Relación temporal.

Número de metástasis.

Asociación con sangrado.

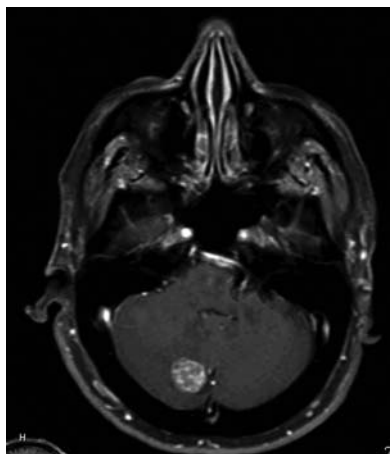
**Frecuencia de los distintos cánceres en las metástasis cerebrales:**

1. Vía de diseminación hematogena:

- Pulmón 40-50 % (2/3 de células no pequeñas).
- Mama 15-20 %
- Melanoma 5-10 %
- Renal 5-10 %
- Digestivos 5-10 %
- Ovario 3%
- Próstata 1%
- Germinales (en pacientes jóvenes).
- Tiroides.
- Linfoma no Hodgkin (más frecuentes leptomeníngeas).
- Leucemia. (más frecuentes leptomeníngeas)
- Sarcomas óseos (raras).

2. Diseminación por contigüidad.

- Meníngeo.
- Nasofaríngeo.

**RMN: Metástasis única cerebelosa de cáncer de recto.****Localización de las metástasis cerebrales:**

- Supratentoriales 80 - 85 % (unión corteza-sustancia blanca).

- Fosa posterior 15 %
  - Cerebelo 10 - 12%:
  - Pélvicos.
  - Digestivos - colon.
  - Base de cráneo:
  - Próstata.
- Ganglios basales.
- Meninges
  - (Meningitis carcinomatosa).
- Plexo coroideo
- Hipófisis.
- Pineal.

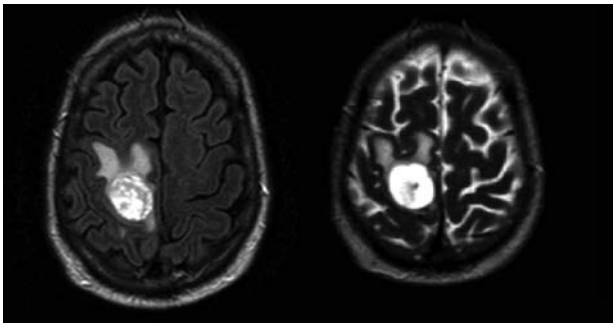
**Relación temporal con cáncer ya conocido:**

1. Previa o Precoz:
  - Pulmón
2. Tardía:
  - Mama.
  - Melanoma.

**Número de Metástasis:**

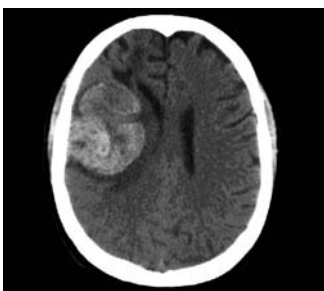
1. Aislada 10 %, sin lesión conocida en otro órgano.
  - Riñón
  - Mama
  - Colon

**RMN (T1 y T2) con contraste: Metástasis única neo pulmón sin efecto masa significativo.**



2. Únicas o solitarias, 40% con sólo una lesión en cerebro (1-3% de estas en tronco cerebral), pero con otras lesiones sistémicas.
3. Dos lesiones, 20 %.
4. Múltiples, 30%:
  - Pulmón
  - Melanoma

**TAC: Metástasis única hemorrágica de un sarcoma de Edwing.**



**Asociación con sangrado intratumoral:**

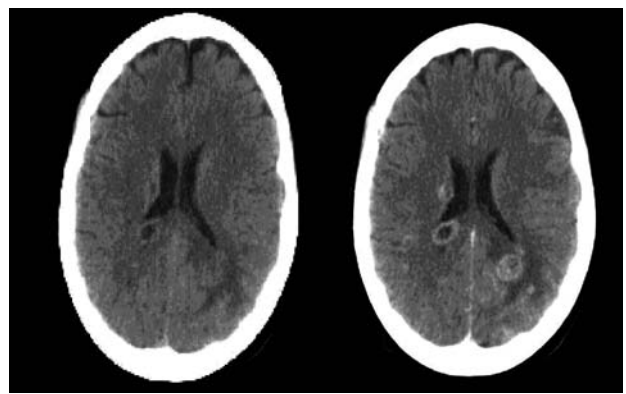
- Melanoma.
- Coriocarcinoma.
- Renal.
- Pulmón (células no pequeñas).
- Testículo.

**Diagnóstico**

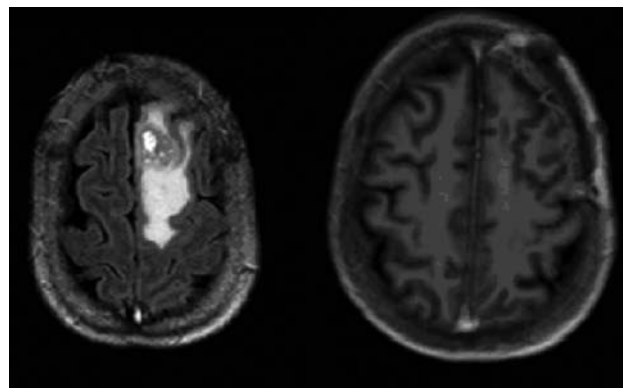
**A) METÁSTASIS:**

1. Anamnesis y Exploración Física.
2. TAC Cerebral con contraste: Sensibilidad del 90 %. No distingue tumores < de 0,5 cm., o las situadas cerca de marco óseo ó en tronco cerebral.

**TAC sin y con contraste: Metástasis múltiples de cáncer de pulmón. Clínica de presentación cefalea e inestabilidad**



**1. RMN con Gadolinio: Metástasis neo mama con contacto dural e importante edema perilesional. / 2. RMN con contraste: Control postquirúrgico, se observa engrosamiento menígeo.**



**3. RMN Cerebral:**

- Diagnóstica (con doble - triple dosis de gadolinio puede aumentar la posibilidad de detectar metástasis < de 0,5 cm, si bien también aumenta la posibilidad de toxicidad dermatológica.).
- Confirmativa post-TAC (con evidencia de lesiones múltiples en un tercio de las aisladas -solitarias vistas por TAC).

- Postquirúrgica inmediata (máximo 48-72 horas) para valorar el grado de resección tumoral. (Si no es posible Tac de control)

4. PET con metionina (no con fluorodesoxiglucosa).

5. Biopsia.

#### **B) LOCALIZADOR DEL TUMOR PRIMARIO:**

1. Anamnesis y exploración física.

2. TAC Tóraco - Abdominal. La Rx Torax sólo será patológica en 43-60 %.

3. Marcadores tumorales en Sangre y LCR:

Se utilizan para el diagnóstico, aunque pocos son específicos y su máxima utilidad es para controlar el curso evolutivo de la enfermedad. Algunos tienen ambas funciones.

Los principales marcadores para cada tipo de tumor son:

- Marcadores específicos diagnósticos:
  - Cáncer de Próstata: PSA, PSA libre
  - Cáncer Hepático: Alfafetoproteína (AFP)
  - Cáncer de Testículo: AFP, B-HCG.
- Marcadores de evolución :
  - Cáncer de pulmón: CEA, CA 125, CA 19.9.
  - Melanoma: S-100
  - Linfoma no Hodgkin: B2M, IL-6, TNE, Sr-IL-2, PCR.
  - Tumores neuroendocrinos: 5 HIA (orina), CRA (serum), NSE, ProGRP
  - Cáncer de Mama: CEA, CA 15.3
  - Cáncer Gástrico: CEA, CA 19.9,
  - Cáncer Colorectal: CEA, CA 19.9.
  - Cáncer de Próstata: PSA, PSA libre.
  - Carcinomas Orofaringeos: CEA, SCC, CYFRA 21-1,
  - Cáncer Epitelial de Ovario: CA 125, CA19.9.
  - Cáncer Hepático: Alfafetoproteína (AFP)
  - Cáncer de Páncreas: CA 19.9
  - Cáncer de Testículo: AFP, B-HCG.
- Otros marcadores menos utilizados:
  - Cáncer de pulmón: SCC, NSE, CYFRA 21-1, Pro GPR, CA 15'3, TAG-72.
  - Linfoma no Hodgkin: B2M, IL-6, TNE, Sr-IL-2, PCR.
  - Cáncer Gástrico: TAG-72.
  - Carcinomas Orofaringeos: CYFRA 21-1,

4. PET con fluorodesoxiglucosa: La asociación TAC - PET diagnostica el tumor primario en un 57 % de casos.

5. Estudios específicos:

Mamografía y Ecografía ginecológica en mujeres.

Ecografía urológica.

Sangre oculta en heces.

Gammagrafía ósea.

Gammagrafía con octreótido o pentreótido (tumores neuroendocrinos).

6. Análisis genéticos:

La detección de anomalías cromosómicas o de cambios genéticos puede ser útil (existe un test de análisis de perfil genético de 495 genes que diferencia 50 tumores en un número muy elevado de casos).

- Cambios cromosómicos en linfomas: t(8;14) (q24;32).
- Translocación t(11;22) en tumores neuroepiteliales periféricos y síndrome de Ewing.
- Isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12 12i (12p) delección 12p en tumores germinales testiculares.
- Translocación t(3;13) en el rhabdomyosarcoma.
- Delección 3p en el carcinoma pulmonar de células pequeñas.

#### **C) CONFIRMATIVO DE ACTIVIDAD DE CÁNCER YA DIAGNOSTICADO:**

1. PET con fluorodesoxiglucosa.

2. METÁSTASIS LEPTOMENÍNGEAS:

Definición: Invasión del espacio subaracnoideo - leptomeninges en general por vía hematogena, aunque puede ser de forma directa desde el parénquima cerebral, desde los plexos coroideos o por extensión de metástasis vertebrales, pares craneales o nervios periféricos.

##### • AISLADAS:

- A) Leucemias Agudas:

Linfocítica infantil: La posibilidad de recaídas con afectación de SNC después de la remisión hematológica es del 50% si no se realiza tratamiento profiláctico con irradiación craneal y metotrexate endovenoso, disminuyendo al 5 % si se realiza dicha profilaxis.

Linfocítica del adulto: Afectación menor al 10% del SNC. El tratamiento profiláctico consigue un aumento del intervalo de recaída neurológica, sin mejorar el pronóstico hematológico ni la supervivencia.

No Linfocítica infantil y del adulto: Un 5-10% desarrollarán una complicación meníngea. No se aconseja tratamiento profiláctico.

- B) Linfomas:

Linfoma Linfoblástico 18%.

Linfoma de alto grado 12%

Linfomas de células grandes difusas 9%

Linfomas no Hodgkin de bajo grado poco frecuente.

Linfoma de Hodgkin poco frecuente.

##### • ASOCIADAS A METÁSTASIS CEREBRALES:

- A) Tumores sólidos.

Mama

Pulmón, especialmente el de célula pequeña.

Melanoma.

Genitourinarios.

Adenocarcinoma de tracto digestivo.

Cabeza y cuello (por extensión directa).

Adenocarcinoma de primario desconocido.

#### **Formas de presentación clínica**

Síntomas de afectación del estado general en paciente con cáncer:

- Náuseas persistentes asociadas o no a vómitos.

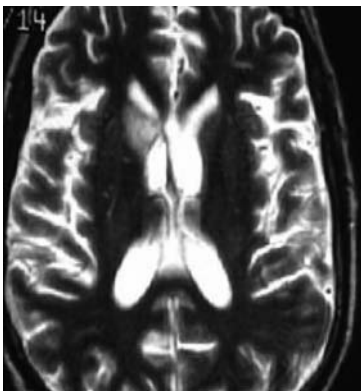
Síntomas de afectación neurológica multifocal:

- Cefaleas.
- Afectación de conciencia.
- Afectación de pares craneales.
- Dolor local o radicular (especialmente lumbosacro).
- Déficit motor o sensitivo de distribución radicular.
- Alteración del control de esfínteres (menos frecuente).

Signos de compromiso neurológico:

- Disminución asimétrica de reflejos.
- Combinación de síndrome piramidal con reflejos exaltados y signo de Babinsky (afectación cerebral o medular) y de radiculopatía con disminución o pérdida de otros reflejos.

### Diagnóstico de metástasis leptomeníngeas



**1. RMN:** La captación de contraste por las leptomeníngeas no es específica y puede corresponder a:

- Meningitis viral - bacteriana -química o granulomatosa.
- Radionecrosis.
- Artritis reumatoide y otros procesos inflamatorios.
- Paquimeningitis hipertrófica idiopática.
- Períodos postneuroquirúrgicos inmediatos.
- Hipotensión intracraneal tras PL repetidas.
- Hemorragia subaracnoidea.

### 3. Punción Lumbar:

Tras la práctica de TAC o RMN previa que descarte hipertensión endocraneana existe la posibilidad de la necesidad de punciones lumbares múltiples para obtener una citología positiva siendo del 87% tras 3 PLs, pudiendo ser necesaria la punción cisternal o incluso la biopsia meníngea.

Características del LCR:

1) Inespecíficas:

- Presión aumentada.: 40 - 50% de casos.
- Pleocitosis.

Proteínas aumentadas: 70% - 75%.

Glucosa moderada o intensamente baja: 75%.

2. Diagnósticas:

- a) Citología para células malignas: Alta especificidad del 95% con sensibilidad entre el 70-95% según la cantidad de muestra (10 mL) y la rapidez de procesamiento.
- b) Marcadores tumorales: Los valores superiores en 2-3 veces los del plasma avalan el compromiso

meníngeo.

• Específicos:

- Beta2-microglobulina: Linfoma.
- Alfetoproteína: Carcinoma Hepático.
- Gonadotropina coriónica beta: Coriocarcinoma y Carcinoma Embrionario.
- Antígeno Carcinomaembrionario CEA-: Mama, Pulmón. Tracto digestivo y Ovario.

• Inespecíficos:

- Reflejan alteraciones metabólicas producidas por las células neoplásicas en el LCR:  
LDH - isoenzimas 3-4-5.  
Beta glucuronidasa 90% de sensibilidad y especificidad.

### Pronóstico de las metástasis cerebrales

Existen variables demográficas y clínicas que son índices predictivos de la supervivencia en pacientes con metástasis cerebrales. Son variables importantes la edad, el estado general (representado generalmente por la escala de Karnofsky), el número de metástasis, el tipo de tumor primario y la actividad sistémica del tumor (controlado/no controlado). Se considera que es la escala de Karnofsky la que mejor predice la supervivencia del paciente.

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico del tumor primario hasta la aparición de lesiones cerebrales puede predecir el pronóstico, especialmente en el cáncer de mama y melanoma. A mayor intervalo libre, mejor pronóstico.

Escala de KARNOFSKY

|   |  |
|---|--|
| 100   | Normal. Sin evidencia de enfermedad                                  |
| 90  | Actividad normal. Síntomas menores                                   |
| 80  | Actividad normal con esfuerzo. Algún síntoma                         |
| 70  | Se vale por sí mismo, pero no puede llevar una actividad normal      |
| 60  | Requiere asistencia ocasional. Cuidados para la mayoría de las cosas |
| 50  | Requiere considerable asistencia y frecuente cuidado médico          |
| 40  | Incapacitación. Requiere especial asistencia y cuidados              |
| 30  | Muy incapacitado. Hospitalizado. No muerte inmediata                 |
| 20  | Muy enfermo. Necesita tratamiento de soporte                         |
| 10  | Moribundo. Proceso en progresión rápida                              |
| Buen pronóstico en 5 años para resultados > 70% |  |

Dada la importancia de estos índices en el pronóstico del paciente, se ha intentado crear una clasificación predictiva de la mortalidad en presencia de metástasis cerebrales. La más utilizada, surge para los pacientes tratados con radioterapia holocraneal y se conoce como Clasificación RPA (Recursive Partitioning Analysis). Divide a los individuos en tres grupos: Clase I, II, III (Gráfico página 14). El

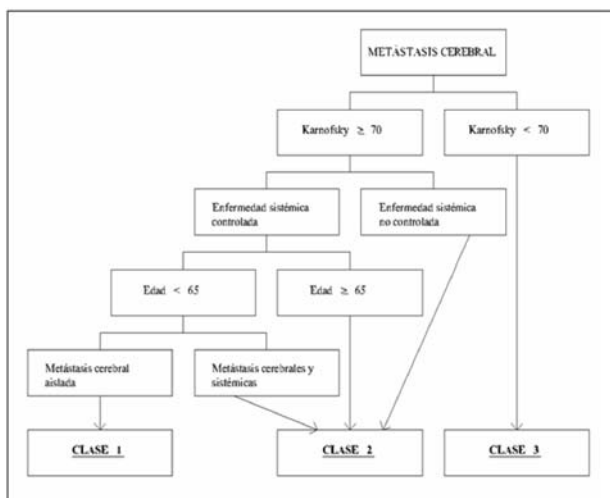
tiempo estimado de vida es en la clase I de unos 7.2 meses, en la II de 4.2 meses y en la III de 2.3 meses.

Una escala alternativa aparece para los pacientes sometidos a radiocirugía que recibe el nombre de SIR (Score Index for Radiosurgery). Tiene en cuenta los parámetros de la clasificación RPA y añade el número de metástasis y el volumen de la lesión mayor. Se puntúa de 0-10.

Más recientemente aparece una nueva escala, GPA (Graded Prognostic Assessment), que únicamente valora cuatro parámetros: Edad ( $\geq 60$ ; 50-60;  $< 60$ ), Karnofsky ( $< 70$ ; 70-80; 90-100), número de metástasis cerebrales ( $> 3$ ; 2-3; 1) y metástasis extracraniales (presentes; no aplicables; ninguna). Asigna a cada valor una puntuación de 0, 0.5 o 1. Esta parece estar demostrando ser menos subjetiva y más cuantitativa que el resto, pero aún debe ser validada.

En general el pronóstico es pésimo. Sin tratamiento la esperanza de vida se reduce a 1-3 meses, con tratamiento esteroideo aumenta 1-2 meses y con radioterapia holocraneal aumenta otros 6 meses, aunque en muchos casos empeora la función cognitiva.

### Clasificación RPA (Recursive Partitioning Analysis)



### Tratamiento

#### 1. SINTOMÁTICO:

##### A) CORTICOIDES:

Disminuyen el edema perilesional y la presión intracraneal con lo que mejoran los síntomas como la cefalea, náusea, confusión y debilidad y favorecen la penetración de otras drogas en el SNC.

Se suele usar Dexametasona a dosis de entre 8-24 mg/día en fase aguda y después se va disminuyendo hasta dosis de mantenimiento de unos 4-6 mg/día.

##### B) ANTIEPILEPTICOS:

Su uso profiláctico no está justificado ya que no disminuyen el riesgo de padecer una primera crisis y además tienen múltiples interacciones, sobretodo los clásicos, por su acción inductora enzimática sobre otros fármacos, incluidos los utilizados para la quimioterapia. Hasta no hace mucho se utilizaba la fenitoina por ser el único con diferentes vías de administración, incluida la endovenosa.

Ahora se prefieren fármacos que puedan usarse por vía endovenosa y no interactúen a nivel del citocromo P450 como son el leviteracepam o el valproato, aunque este último puede aumentar la mielotoxicidad de la quimioterapia.

La gabapentina, también útil, tiene la limitación de no poder usarse por vía endovenosa.

Deben reservarse los AEDs para aquellos pacientes que presenten crisis (el 20% de los pacientes con metástasis cerebrales debutan con una crisis epiléptica), para los que tengan, por su localización y tamaño, un alto riesgo de presentarlas y, en general, los usan los neurocirujanos en el periodo inmediato (7 días) postoperatorio.

#### C) ANALGÉSICOS:

Tratamiento del dolor, con el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente. No corresponde a esta presentación la descripción de los diferentes tratamientos del dolor.

#### 2. CURATIVO/PALIATIVO :

Existen cuatro grandes grupos de tratamientos:

- Cirugía
- Radioterapia Holocraneal
- Radiocirugía Estereotáxica
- Quimioterapia

##### A) CIRUGÍA:

En general, se destina a pacientes con una única metástasis y buen estado general.

Sus beneficios más importantes son la rápida confirmación del tipo de tumor, la disminución de los síntomas derivados del efecto masa y la posible desaparición de la clínica relacionada con la metástasis.

Los últimos estudios demuestran que en la mayoría de los pacientes con estos criterios, el posterior tratamiento con radioterapia holocraneal, aumenta considerablemente la esperanza de vida.

En pacientes con múltiples metástasis únicamente se utiliza la cirugía cuando existe una lesión dominante y sintomática.

##### B) RADIOTERAPIA HOLOCRAANEAL:

El régimen más utilizado es de 35Gy repartidos en fracciones de 2.5Gy durante 14 días (fracciones diarias de más de 3Gy incrementan la neurotoxicidad sin mejorar los resultados.). Este tratamiento se utiliza además de para los pacientes previamente descritos, también para pacientes con múltiples metástasis, con pobre estado funcional o con tumor sistémico activo o incontrolado no candidatos a cirugía o radiocirugía.

Recientemente se están investigando algunas sustancias que, añadidas a la radioterapia, parecen mejorar la supervivencia, se les denominan radiosensibilizadores y algunas de estas son el motexafin gándolinio (cáncer de pulmón) o efaproxiral (cáncer de mama).

Por otro lado, la adición de bajas dosis (75mg/m<sup>2</sup>) de temozolamida (quimioterápico) a la radioterapia, está dando buenos resultados con una toxicidad aceptable en el cáncer de pulmón y melanoma.

##### C) RADIOCIRUGÍA ESTEREOTÁXICA:

Se basa en el empleo de múltiples haces convergentes para ofrecer una única dosis alta de radiación local a un volumen de destino discreto (3-3.5 cm. de diámetro máximo).

Los tumores que más se benefician de esta técnica son los llamados “tumores radio-resistentes” como el carcinoma de células renales, el melanoma y el sarcoma. Las lesiones en las que es más útil son aquellas que tienen un tamaño reducido, forma esférica y con distintos márgenes radiográficos y patológicos.

Se puede combinar con radioterapia holocraneal, con buenos resultados, sobretodo en las metástasis únicas.

Las complicaciones más frecuente son la aparición de edema en las primeras dos semanas de tratamiento, crisis epilépticas en las primeras 24-48 horas y radionecrosis a largo plazo.

#### D) QUIMIOTERAPIA:

Se reserva para pacientes con metástasis generales en los que las otras alternativas han fracasado.

La respuesta de las metástasis cerebrales a la quimioterapia no tiene porque ser paralela a la respuesta del tumor o la de las metástasis extra-craneales

En general las tasas de respuesta del tumor primario a la quimioterapia son del 30-80% en el carcinoma pulmonar de células pequeñas, 30-50% en el cáncer de mama, 10-30% en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas y un 10-15% en el melanoma.

### Algoritmo de tratamiento de los pacientes con metástasis cerebrales

#### A) METÁSTASIS CEREBRALES SOLITARIAS:

##### 1. LESIÓN $\leq$ 3 cm DE DIÁMETRO MAYOR:

- Radio-cirugía con seguimiento con RMN con gadolinio cada 2-3 meses.
- Cirugía si la lesión es resecable y:
- Diagnóstico no establecido.
- Tumor radio-resistente histológicamente (Melanoma, Sarcoma y Carcinoma de células renales).
- Lesión con efecto masa o lesión de gran tamaño sintomática.
- Pacientes con buen pronóstico sin metástasis extra-craneales.
- Radioterapia holocraneal con o sin Radiocirugía coadyuvante, o post cirugía.

##### 2. LESIÓN $>$ 3 cm DE DIÁMETRO MAYOR:

- Cirugía en pacientes con buen pronóstico de la enfermedad de base, si la lesión es resecable.
- Radioterapia holocraneal con o sin Radiocirugía adyuvante.

#### B) OLIGOMETÁSTASIS (2-4 LESIONES CEREBRALES):

- Radioterapia holocraneal con o sin Radio-cirugía (se pueden considerar como tumores  $\leq$  3 cms no tributarios a cirugía.).
- Radio-cirugía con vigilancia exhaustiva si las lesiones son pequeñas o radio-resistentes.

#### C) MÚLTIPLES METÁSTASIS ( $>$ 4 LESIONES CEREBRALES):

- Radioterapia holocraneal

#### D) METÁSTASIS CEREBRALES RECURREN- TES:

##### 1. Radioterapia Holocraneal si:

- No Radioterapia holocraneal previa.
- Múltiples lesiones.

##### 2. Cirugía si:

- Lesión solitaria o con una lesión dominante.
- Buen pronóstico.
- Efecto masa.
- Lesión resecable.

3. Radiocirugía si está dentro de los parámetros de tratamiento y hay un número limitado de lesiones.

##### 4. Radioterapia estereotáxica.

##### 5. Quimioterapia:

###### *Cáncer de mama:*

Con combinaciones de agentes que son efectivos en el cáncer de mama como la ciclofosfamida, el 5-FU, el metotrexate, la vincristina, el cisplatino o el etopóxido.

Altas dosis endovenosas de metotrexate pueden conseguir una buena respuesta en las metástasis recurrentes, aunque puede causar una gran neurotoxicidad, lo que limita su uso.

La temozolamida, que es uno de los agentes más estudiados, parece no ser demasiado efectiva como único agente o en combinación con los otros, a excepción del capecitabino, en las metástasis recurrentes.

En las pacientes con HER-2 positivo tratadas con trastuzumab que controla la enfermedad sistémica pero crea “santuarios cerebrales” donde el tumor puede metastatizar se está observando buen control de las metástasis cerebrales con los inhibidores del EGFR como lapatinib.

###### *Cáncer de pulmón:*

El carboplatino y cisplatino tienen un efecto moderado en el cáncer de pulmón no microcítico. La temozolamida es efectiva en metástasis recurrentes, y parece estar demostrando mejores resultados en combinación con vinorelbina.

Por otro lado, está siendo estudiada la acción de los inhibidores del EGFR (gefitinib y erlotinib) que han alcanzado unas tasas de curación altas (en especial en pacientes con la mutación L858R en el gen del EGFR, en los que se observan hasta el 75% de remisiones).

Además, se está ensayando con los inhibidores del VEGF (bevacizumab, sorafenib, sunitinib y enzastaurin) que parecen tener actividad en cánceres avanzados no microcíticos.

En el carcinoma de células pequeñas se sugieren como agentes más importantes, la isofosfamida o topotecan.

###### *Melanoma:*

La fotemusina y la temozolamida son los agentes mejor estudiados para este tipo de cáncer, ambos como agentes únicos o en combinación con la radioterapia.

Por otro lado, la temozolamida en combinación con la talidomida puede controlar mejor la enfermedad a expensas de una gran toxicidad (hemorragias intracraneales y fenómenos trombóticos).

## Diagnóstico y tratamiento de la migraña

Dr. M. Balcells

Servicio de Neurología. Hospital Universitari Sagrat Cor

### 1.1. Migraña sin aura

A. Al menos cinco ataques que cumplan los criterios B, C y D

B. Los ataques de cefalea duran entre 4 y 72 horas (cuando no han sido tratados o el tratamiento no ha tenido éxito)

C. La cefalea tiene, al menos, dos de las siguientes características:

1. Localización unilateral
2. Pulsatilidad
3. Intensidad del dolor moderada o grave
4. Se agrava por la actividad física rutinaria (v.g. caminar o subir escaleras) o condiciona que se evite dicha actividad

D. Durante el dolor se asocia, al menos, uno de los siguientes síntomas:

1. Náuseas, vómitos o ambos.
2. Fotofobia y fonofobia
- E. El dolor no se atribuye a otra enfermedad

### 1.2. Migraña con aura:

A. Al menos 2 crisis que cumplan el criterio B

B. Aura migrañosa que cumpla los criterios B y C para uno de los subtipos 1.2.1-1.2.6

C. Los síntomas no se atribuyen a otra enfermedad

#### 1.2.1 Migraña con aura típica

A. Al menos 2 crisis que cumplan los criterios B-D

B. Aura caracterizada por al menos una de las siguientes características, sin déficit motor:

1. Síntomas visuales totalmente reversibles incluyendo fenómenos positivos (ej., luces brillantes, puntos o líneas) y/o negativos (ej., pérdida de visión).

2. Síntomas sensitivos totalmente reversibles, positivos (ej., hormigueo y parestesia) o negativos (ej., hipoestesia)

3. Trastorno del lenguaje totalmente reversible

C. Al menos dos de los siguientes:

1. Síntomas visuales homónimos y/o sensitivos unilaterales

2. Al menos uno de los síntomas del aura se desarrolla gradualmente durante 5 o más minutos y/o diferentes síntomas de aura ocurren en sucesión de 5 o más minutos

3. Cada síntoma dura entre 5 y 60 minutos

D. Una cefalea que cumple criterios B-D para 1.1 Migraña sin aura comienza durante o en los siguientes 60 minutos del aura

E. No atribuible a otro trastorno

#### 1.2.2. Migraña de tipo basilar

A. Al menos dos episodios que cumplan los criterios B-D

B. Aura consistente en al menos dos de los siguientes síntomas completamente reversibles, pero sin déficit motor:

1. Disartria
2. Vértigo
3. Tinnitus
4. Hipoacusia
5. Diplopia
6. Síntomas visuales simultáneos en ambos campos temporales y nasales de ambos ojos

7. Ataxia

8. Alteración del nivel de conciencia

9. Parestesias bilaterales simultáneas

C. Al menos una de las siguientes características:

1. Al menos uno de los síntomas de aura progresa durante 5 o más minutos y/o diferentes síntomas de aura ocurren en sucesión de 5 o más minutos

2. Cada síntoma dura entre 5 y 60 minutos

D. Cefalea que cumpla criterios B-D para 1.1. Migraña sin aura que comienza durante o siguiendo el aura, en los siguientes 60 minutos

E. No atribuible a otro trastorno.

### 1.3 Síndromes periódicos de la infancia que pueden ser precursores o estar asociados a migraña:

#### 1.3.1 Vómito cíclico

A. Al menos 5 crisis que cumplan los criterios B y C

B. Crisis episódicas, estereotipadas en cada paciente, de náuseas intensas y vómitos que duran desde 1 hora hasta 5 días

C. Los vómitos durante las crisis, ocurren al menos 4 veces por hora, al menos durante una hora

D. Libres de síntomas entre crisis

E. No atribuible a otro trastorno

### 1.3.2. Migraña abdominal

A. Al menos 5 crisis que cumplan los criterios B-D

B. Crisis de dolor abdominal que duran 1-72 horas (no tratadas o tratadas sin éxito)

C. Dolor abdominal tiene todas las siguientes características:

1. Localización en línea media, periumbilical o pobremente localizado

2. Cualidad sorda

3. Intensidad de moderada a severa

D. Durante el dolor abdominal, al menos 2 de las siguientes características:

1. Anorexia

2. Náuseas

3. Vómitos

4. Palidez

E. No atribuible a otro trastorno

### 1.4. Migraña retiniana

A. Al menos 2 crisis que cumplan los criterios B y C

B. Trastorno visual monocular positivo y/o negativo, totalmente reversible (ej., centelleo, escotomas o ceguera) confirmados por exploración durante una crisis o por el dibujo del paciente (después de precisas instrucciones) del defecto de campo monocular durante un episodio.

C. Una cefalea que cumpla criterios B-D para 1.1 Migraña sin aura comienza durante los trastornos visuales o en los siguientes 60 minutos.

D. Examen oftalmológico normal entre las crisis.

E. No atribuible a otro trastorno

## 2. Cefalea tensional o tipo tensión

### 2.1 Cefalea tensional episódica infrecuente

#### 2.1.1. Cefalea tensional episódica infrecuente asociada a hipersensibilidad (al tacto) de la musculatura pericraneal.

#### 2.1.2. Cefalea tensional episódica infrecuente no asociada a hipersensibilidad (al tacto) de la musculatura pericraneal.

### 2.2 Cefalea tensional episódica frecuente

A. Al menos 10 episodios que ocurran durante  $\geq 1$  pero  $< 15$  días por mes en al menos 3 meses ( $\geq 12$  y  $< 180$  días por año) que cumplan los criterios B-D

B. La cefalea debe prolongarse de 30 minutos a 7 días

C. Cefalea que presente al menos dos de las siguientes características:

1. Localización bilateral

2. Cualidad opresiva o tensiva (no pulsátil)

3. Intensidad leve o moderada

4. No se agrava por la actividad física de rutina como sea caminar o subir escaleras

D. Ambas de las siguientes:

1. Sin náuseas ni vómitos (puede presentarse anorexia)

2. Puede asociar fotofobia o sonofobia (no ambas)

E. No atribuible a otro trastorno

#### 2.2.1 Cefalea tensional episódica frecuente asociada a hipersensibilidad de la musculatura pericraneal.

A. Las crisis responden a los criterios A-E del 2.2 Cefalea tensional episódica frecuente

B. Aumento de la hipersensibilidad pericraneal con la palpación manual

#### 2.2.2 Cefalea tensional episódica frecuente no asociada a hipersensibilidad pericraneal.

A. Los ataques responden a los criterios A-E del 2.2. Cefalea tensional episódica

B. No aumento de la sensibilidad pericraneal

### 2.3 Cefalea tensional crónica

A. Las cefaleas se presentan durante  $\geq 15$  días por mes como promedio durante  $>$  de 3 meses ( $\geq 180$  días por año) y cumplen los criterios B-D

B. Las cefaleas duran horas o pueden ser continuas

C. Las cefaleas tienen al menos dos de las siguientes características:

1. Localización bilateral

2. Cualidad opresiva o tensiva (no pulsátil)

3. Intensidad leve o moderada

4. No se agrava por la actividad física de rutina tal como caminar o subir escaleras

D. Ambas de las siguientes:

1. Sólo una de las siguientes: fotofobia, fonofobia o náuseas leves

2. Ni náuseas moderadas o intensas ni vómitos.

E. No atribuible a otro trastorno

#### 2.3.1 Cefalea tensional crónica asociada a hipersensibilidad de la musculatura pericraneal.

A. Las crisis responden a los criterios A-E para 2.3 Cefalea tensional crónica

B. Aumento de la hipersensibilidad pericraneal con la palpación manual

#### 2.3.2 Cefalea tensional crónica no asociada a hipersensibilidad de la musculatura

A. Las crisis responden a los criterios A-E para 2.3 Cefalea tensional crónica

B. No aumento de la sensibilidad pericraneal

### 2.4. Cefalea tensional probable

**2.4.1. Cefalea tensional episódica poco frecuente probable.****2.4.2. Cefalea tensional episódica frecuente probable****2.4.3 Cefalea tensional crónica probable****3.1 Cefalea en racimos**

A. Al menos 5 ataques que satisfagan los criterios B-D

B. Dolor unilateral de intensidad severa o muy severa, en región orbitaria, supraorbitaria y/o temporal, con una duración de 15 a 180 minutos sin tratamiento

C. La cefalea está asociada a al menos uno de los siguientes signos que deben estar presentes en el mismo lado del dolor:

1. Inyección conjuntival y/o lagrimeo
2. Obstrucción nasal y/o rinorrea
3. Edema palpebral
4. Sudoración de la cara y de la frente
5. Miosis y/o ptosis
6. Inquietud o agitación

D. La frecuencia de los ataques varía entre un ataque cada dos días y 8 ataques al día

E. No es atribuible a otro trastorno

**3.1.1 Cefalea en racimos episódica**

A. Cumple todos los criterios A-E para la 3.1 Cefalea en racimos

B. Al menos 2 periodos de cefalea (racimos) que duran desde 7 días a 365 días, separados por periodos de remisión que duran un mes o más

**3.1.2 Cefalea en racimos crónica**

A. Cumple todos los criterios A-E para 3.1 Cefalea en racimos

B. Ataques que aparecen durante más de un año sin periodo de remisión o periodos de remisión que duran menos de un mes

**3.2. Hemicránea paroxística**

A. Al menos 20 ataques que cumplan los criterios B-D

B. Ataques de dolor unilateral de intensidad severa o muy severa, en región orbitaria, supraorbitaria y/o temporal, con una duración de 2 a 30 minutos

C. La cefalea está asociada a al menos uno de los siguientes signos que deben

estar presentes en el mismo lado del dolor:

1. inyección conjuntival y/o lagrimeo
2. obstrucción nasal y/o rinorrea
3. edema palpebral
4. sudoración de la cara y de la frente
5. miosis y/o ptosis

D. La frecuencia de los ataques es de más de 5 por día durante más de la mitad del tiempo, aunque puede haber periodos de menor frecuencia.

E. Los ataques responden completamente a dosis terapéuticas de indometacina

F. No es atribuible a otro trastorno

**3.2.1. Hemicránea paroxística episódica**

A. Satisface todos los criterios A-F para 3.2 Hemicránea paroxística

B. Al menos 2 periodos de cefalea que duran de 7 días a un año, separados por periodos de remisión que duran al menos un mes

**3.2.2. Hemicránea paroxística crónica**

A. Satisface todos los criterios A-F para 3.2 Hemicránea paroxística

B. Ausencia de fases de remisión durante un año o más o con periodos de remisión

**3.3. Cefalea neuralgiforme unilateral de breve duración con inyección conjuntival y lagrimeo (SUNCT).**

A. Al menos 20 ataques que cumplan los criterios B-D

B. Ataques de dolor unilateral, localizados en región orbitaria, supraorbitaria temporal, de tipo punzante o pulsátil y de una duración comprendida entre 5 y 240 segundos

c. El dolor se acompaña por inyección conjuntival y lagrimeo

D. Frecuencia de ataques entre 3 a 200 por día

E. No es atribuible a otro trastorno

**4.2. Cefalea primaria de la tos**

A. Se trata de una cefalea que cumple los criterios B y C.

B. Inicio súbito, y duración desde un segundo a 30 minutos

C. Está provocada por y ocurre sólo en asociación con la tos, el esfuerzo físico y/o maniobras de Valsalva

D. No atribuida a ningún otro trastorno

**4.3 Cefalea primaria por esfuerzo físico**

A. Cefalea pulsátil que cumpla a los criterios B y C

B. Puede durar desde 5 minutos hasta 48 horas

C. Está provocada por y ocurre sólo durante o después del ejercicio físico

D. No atribuida a ningún otro trastorno

#### 4.4. Cefalea primaria asociada a la actividad sexual

##### 4.4.1 Cefalea preorgásmica

A. Dolor sordo en la cabeza y el cuello asociado con conciencia de la contracción de los músculos del cuello y/o la mandíbula y que cumple el criterio B

B. Ocurre durante la actividad sexual y aumenta con la excitación sexual

C. No atribuida a otro trastorno

##### 4.4.2 Cefalea orgásmica

A. Cefalea repentina y severa (“explosiva”) que cumple el criterio B

B. Ocurre durante el orgasmo

C. No atribuida a otro trastorno

#### 4.5. Cefalea hipóptica

A. Cefalea sorda que cumple a los criterios B-D

B. Se desarrolla únicamente durante el sueño, y despierta al paciente

C. Al menos dos de las siguientes características:

1. Ocurre más de 15 veces al mes
2. Dura 15 minutos o más después de despertarse
3. Ocurre por primera vez tras la edad de 50 años

D. No hay síntomas autonómicos y no más de uno de: náusea, fotofobia, fonofobia

E. No atribuida a otro trastorno

## TRATAMIENTO DE LAS CEFALÉAS

### TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

#### 1) Tratamiento de las crisis:

Ambiente tranquilo. Decúbito con cabeza elevada a 30°. Frío en la cabeza -bolsa de hielo- abrigo del cuerpo, vendaje opresivo cabeza. Café -si no hay vómitos-. Tomar la medicación precozmente:

- Inyectable en caso de náuseas y vómitos.

- Oral si no hay componente vegetativo.

A) Crisis menores:

- Acetaminofen : Reudol comp 60 mg.

- Metamizol: Nolotil comp.575 mg. Amp.2 gr- im o iv, incluso vía oral Sup 500 mg

- Neomelubrina : comp 500 mg. Iny. 2,5 gr. im o iv lenta

- Paracetamol: Gelocatil comp 1 gr.

• Efferalgan comp efervescente lgr. Efferalgan comp. Dispersable 500 mg.

• Termalgín: comp 500 y 650 mg

- Acetilsalicílico Ácido: Aspirina comp 500 mg.

• Aspirina C efervescente 400 mg de AAS / 240 mg de Ac. ascórbico

- Naproxeno: Antalgin comp 550 mgrs

- Ibuprofeno: Ibuprofeno comp 600 mgrs. Jhumac comp. prolongatum, 800 mgrs

B) Crisis moderadas y severas:

- Paracetamol plus Codeína: Termalgín Codeína 300/14,5

- Dihidroergotamina: Dihyergot comp 1 mgrs

- Dihidroergotamina plus Propifenazona y cafeína: Tonopan grageas 0,5/175/40 mg

- Dihidroergotamina 0,5-1 mg im. o sc. Spray nasal - No disponible-

- Los ergóticos están contraindicados en caso de patología cardiovascular. No deben asociarse con Triptanes.

C) Status de migraña:

- Suero fisiológico para inyectar fármacos analgésicos, antiinflamatorios y antieméticos.

- Dimenhidrinato. Paracetamol. Cafeína: Saldeva comp 15/300/50 mg.

• Saldeva forte comp 15/500/50 mgrs

- Clorpromazina. Largactil amp 25 mg. i.v. en 15 min., comp 25 - 100 mg.

- Metoclopramida i.v. 10 mg. Primperan

- Butirofenona: Haloperidol amp. 5 mg im. iv

- Dihidroergotamina. comp 1 mgr en España no hay iny.

- Ketorolaco: Droal iny. 30 mg im, iv. Droal comp 10mg.

- Valproato Depakine iny. 400 mg. Dosis: 400 a 800 mg iv, lento 5 mg x min.

- Metil-Prednisolona. Urbason iny 8, 20, 40 y 250 mg. Dosis 40-80 mg. iv x 24-48 h. Comp 4, 16, 40 mg.

- Dexametasona: Fortcortin comp 1 mg. Iny; 4 mg iv; 40 mg iv.

- Hidrocortisona: Actocortina vial 100, 500, 1000 mg. Dosis: 100 mg iv. x 12 o 24 h.

- Triptanes: Almotriptan: Almogran comp 12,5 mgrs

- Eletriptan: Relpax comp 20 mgrs y comp de 40 mgrs

- Frovatriptán: Forvey comp 2,5 mgrs

- Naratriptan: Naramig comp 2,5

- Rizatriptán: Maxalt comp 10 mgrs. Maxait Max Liofilizado 10 mgrs

- Sumatriptán: Imigran pulverización nasal 10 mgrs. y 20 mgrs. Jmigran Neo comp 50 mgrs. Imigran my, sc ; 6 mgrs

- Zolmitriptán . Zomig comp 2,5 .Zomig Pulverización nasal 5 mgrs

- Zomig flas, buco dispersable, comp de 2,5 mgrs y 5 mgrs

Los efectos secundarios principales son náuseas, vómitos, sofocación, dolor y opresión en la garganta. La contraindicación se limita a los pacientes afectos de enfermedad coronaria e hipertensión. La interpretación inicial de la migraña se basaba en un mecanismo vascular; una vasoconstricción responsable del aura, seguida de una vasodilatación responsable del dolor. Posteriormente se demostró que el aura es debida a un mecanismo diferente: la depre-

sión de Leao; una fase de hiperemia seguida de oligohemia nivel del córtex que es secundaria a una función neuronal deprimida. La onda de depresión progresa por el córtex y es la que origina los fenómenos del aura. Según la función del córtex -visión, sensibilidad, motricidad, etc. - se origina un determinado tipo de aura.

La descripción del sistema trigémino vascular (STV) por Moskowitz, unifica las teorías vascular y neurógena de la migraña.

Los vasos craneales están inervados por la I rama del trigémino con la participación de las raíces CI y C2. La interconexión de las astas posteriores, correspondientes a dichas raíces, con el núcleo caudal del trigémino son las que determinan la localización del dolor de la migraña en la región parietal, occipital y cervical. La activación del STV por vía antidrómica en la I rama del V par, ocasiona la liberación, en las terminaciones de los vasos craneales de sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, péptidos algógenos; estos provocan vasodilatación y extravasación de las proteínas algógenas a nivel de las arteriolas meníngeas produciéndose una inflamación estéril. El dolor por vía aferente trigeminal alcanza el sistema nervioso central. Durante la crisis de migraña se produce un descenso brusco de la serotonina con "liberación" de sus receptores, en especial los 5HT 1B y 5HT 1D. Teóricamente la administración de 5-HT abortaría la cadena del mecanismo, pero la administración de esta sustancia determina efectos indeseables que invalidan este tratamiento.

La administración de agonistas serotoninérgicos detiene la "cadena" de reacciones que ocurren en la crisis migrañosa.

Los triptanes son fármacos específicos para el tratamiento de la migraña. Son sustancias agonistas de los receptores de la Serotonina (5-HT). Actúan en los receptores 5HT 1B y 5HT 1D, con ello se evita la vasodilatación y la liberación de proteínas algógenas que originan la inflamación aséptica causante del dolor. Por razones no conocidas, unos enfermos responden mejor a un triptan que a otro determinado. Lo más importante es su administración precoz para tratar las crisis antes de que se produzca la permeabilidad de los vasos que permite el paso de proteínas algógenas a las meninges.

## II) Tratamiento profiláctico.

El tratamiento profiláctico se instaura cuando:

- Las crisis son frecuentes : 2 a 3 por semana. Incluso 3 al mes
- Igualmente en caso de crisis muy intensas aunque no sean frecuentes.
- Mala respuesta al tratamiento administrado en las crisis.
- Aumento de la frecuencia de las crisis en pacientes con estilo de vida correcto.
- Debe advertirse al paciente que la mejoría deseable se retarda entre 2 y 3 semanas del comienzo del tratamiento aviso previene abandonos de la medicación.

A) Beta -bloqueantes:

- Propranolol: Sumial comp 10, 40 mg .Comp retard 160 mg. Dosis 10-20-40 mg x 12 horas
- Bisoprolol: Emconcor comp 5 -10 mg. Dosis 5-10 mg cada 24 h. Atenolol: Tenormin comp 50-100 mg. Dosis 50 -100 mg 4

Los betabloqueantes adrenérgicos (BBA) bloquean los receptores Beta impidiendo la acción de las catecolaminas sobre los mismos. Contraindicados en caso de hipotensión, de asma, diabetes y tirotoxicosis - enmascaran los síntomas tiroideos y de hipoglicemia - bloqueo auriculoventricular.

B) Antidepresivos tricíclicos.

- Amitriptilina: Tryptizol 10, 25, 50, 75 mg Dosis 25 mg noche.
- Deprelío caps 25 mg. Dosis 25 mg noche.

Los inhibidores de la recaptación de la serotonina son de poca eficacia. La Amitriptilina mejora el sueño; el sueño no reparador es un factor desencadenante de las crisis. Mejora la depresión frecuente en los migrañosos. No pocas veces se discute la frecuente asociación entre depresión y migraña. ¿La depresión reactiva a la migraña o la depresión es un desencadenante de la migraña?

No se conoce el mecanismo preventivo de la amitriptilina sobre la migraña: probablemente modula el metabolismo de la Serotonina y ejerce un efecto preventivo del dolor. La acción antidolorosa de la amitriptilina aparece antes que la acción antidepresiva y a dosis muy inferiores.

C) Antagonistas canales del calcio:

- Verapamilo: Manidon comp 80 mg. Dosis 80 mg x 8 h. Manidon HTA comp 240 mg.
- Manidon Retard 120, 180 mg. Dosis un comp al día.
- Flunarizina. Sibelium comp 5 mg. Flurpax comp 5 mg Dosis 2,5-5 mg noche.

El mecanismo de acción de los calcio-antagonistas se fundamenta en la inhibición de la vasoconstricción al impedir la entrada de Calcio al interior de la fibra muscular lisa. Igualmente, se considera su acción profiláctica al actuar de forma protectora sobre las células del córtex impidiendo la oligohemia y el fenómeno de la depresión de Leao. Una acción estabilizadora sobre los neurotransmisores implicados en la migraña es otro posible mecanismo de acción.

El mejor es la Flunarizina especialmente en niños y adolescentes. Este fármaco aumenta el apetito, produce aumento de peso, somnolencia, parkinsonismo en enfermos mayores de 45 años. Es frecuente la depresión.

D) Antihistamínicos-antiserotonínicos

- Pizotifeno: Sandomigran grageas de 0,5 mg. Dosis cada 8 horas

Precaución en casos de glaucoma y retención urinaria.

E) Metisergida: Deseril 1 mg (retirado en España). Desernil (Andorra) 1,4 mg cap.

- 1 cada 12 -8 horas. Intervalos de 6 meses.

Es un derivado del ácido lisérgico de gran finidad por los receptores 5-HT; con ello bloquea la acción de las variaciones de los niveles de serotonina que son un eslabón capital en el mecanismo de la migraña.

Los efectos secundarios más comunes son la fibrosis retroperitoneal, pulmonar, pericárdica y de los vasos periféricos produciendo dolor torácico, disnea y claudicación intermitente.

F) Anticomiciales: clásicamente se consideró la migraña como una variedad de la epilepsia. Clásicamente se trataba profilácticamente con fenitoina y fenobarbital. Actualmente se han ensayado la mayoría de los nuevos antiepilépticos. Solo el Topiramato y Ácido Valproico han demostrado su eficacia.

- Topiramato: Topamax comp 25, 50, 100, 200 mg. Topamax dispersable cáps 15, 25, 50 mg. Dosificación: la 1º semana 25 mg por 24 h. La 2º 25 mg cada 12 h. La 3º 25 mg mañana y 50 mg noche. La 4º semana 50 mg cada 12 h. Dosis máximas alcanzadas 400 mg día.
- Ácido valproico. Depakine comp 200, 500 mg. Dosis 1.000 mg x día.

El Topiramato actúa sobre los canales volta dependientes del Na y del Ca así como sobre los receptores tipo A del Gaba bloqueándolos y aumentando la concentración de GABA. Bloquea igualmente, pero de forma transitoria, los receptores glutaldeidos.

El Acido Valproico actúa sobre los receptores gabaérgicos de los núcleos del rafe, inhibiendo la descarga de las células serotoninérgicas de los mismos.

Estos fármacos determinan con frecuencia efectos secundarios que limitan su prescripción. El Topiramato ocasiona náuseas, vómitos, parestesias, anorexia, bradip-siquia, somnolencia, ataxia; fomenta la aparición de litiasis renal al inhibir la anhidrasa carbónica.

El Acido Valproico produce molestias gastrointestinales, náuseas, diarreas, robocitopenia, temblor, alteraciones hepáticas y ovario poliquístico. Alteraciones fetales como espina bífida.

G) Otros fármacos:

- Riboflavina 400 mg x día
- Magnesia -dicitrato- 600 mg x día

### III ) Migraña en circunstancias determinadas

A ) Migraña menstrual:

Durante la menstruación se produce un descenso rápido de estrógenos así como una elevación de los niveles de prostaglandinas que pueden actuar como mecanismo desencadenante. Hablamos de migraña menstrual.

Unos cambios análogos se producen durante la ovulación en este caso se produce la crisis de migraña de "mitad del ciclo".

- En caso de mujer con ciclo regular el tratamiento apropiado es: Naproxeno 550 mg - Antalgin 550 mg cada 8 -12 horas, 4 días antes de la regla y durante la misma.

- Otra alternativa es Estrógenos y Estriol ovestinon comp 1 y 2 mg, 3 días antes de la menstruación y en el primer día de la misma.
- Estradiol 50 microgramos parches, desde 3 días antes de la menstruación y en el primer día de la misma: Alcis parches con 8 mg de Estradiol.
- Este procedimiento disminuye la intensidad de las crisis e incluso las previene.
- Triptanes en las crisis, se recomienda el Frovatriptán o Naratriptán que son de vida media larga. Forvey comp de 2,5 mg o Naramig comp 2,5 mg.
- En la mujer con ciclos irregulares: Triptanes en cada crisis; puede administrarse una dosis cada 12 horas como preventivo. Sistema cuestionable.
- En algunos casos se ha empleado Bromocriptina por espacio de meses, con periodos de descanso intercalado. Igualmente se ha empleado Tamoxifeno. Muy poco utilizados, en especial el Tamoxifeno, por sus efectos secundarios -catarata, degeneración corneal etc.-

B) Migraña y anticonceptivos

Los anticonceptivos orales influyen de manera desigual sobre la migraña. Estudios estadísticos recientes, con gran número de enfermas, concretan que en el 50% de casos no modifican el curso de la migraña, en un 25% lo mejoran y en un 25% lo agravan.

- Se aconseja prescribir preparados con bajo contenido de Estrógenos. Etinilestradiol plus Levonorgestrel: Microgynon comp 30/ 150 Etinilestradiol plus Desogestrel: Suavurct (omp 0,02/ 0,1 5 mgrs
- Migrañosas con tratamiento anticonceptivo. Escaso riesgo de sufrir un AVC. En el caso de migraña con aura, aumenta el riesgo. Si aparece por primera vez aura al iniciar el tratamiento anticonceptivo, el riesgo de AVC es mucho mayor.
- Una regla práctica es no administrar anticonceptivos en migrañosas con aura y fumadoras.

C) Migraña y embarazo

Es muy frecuente que la migraña desaparezca durante la gestación, debido a la producción de estrógenos por la placenta. Esto ocurre en el 75% de las embarazadas.

Un 8% o menos, presentan las primeras crisis durante e embarazo; si la crisis es con aura, no es infrecuente la presentación de complicaciones como trombosis venosa cerebral.

Los fármacos para tratamiento de las crisis presentan el siguiente perfil:

- Acetaminofeno, con o sin cafeína, es un fármaco sin problemas sobre el feto.
- Ibuprofeno, Naproxeno presentan un mínimo riesgo fetal. Pueden interferir la contractilidad del útero y provocan el cierre del ductus.
- Los Beta bloqueantes y Amitriptilia son de mínimo riesgo. Los Beta bloqueantes deben suprimirse en los últimos días de embarazo por riesgo de afección respiratoria sobre el feto.

- Los triptanes por vía oral pueden utilizarse; no hay indicios de malformaciones por su causa.
- Los ergóticos están contraindicados por riesgo de aborto, aumentan las contracciones uterinas.
- La Mepiridina y la morfina pueden emplearse menos al final del embarazo.

Es bueno tener "in mente" que durante el embarazo pueden producirse cefaleas por 3 entidades diferentes:

1. Trombosis de los senos venosos intracraniales
2. Hipertensión intracraneal benigna
3. Crecimiento acelerado de tumores preexistentes como meningiomas y adenoma de hipófisis.

Ello requiere una exploración neurológica y estudio por imagen RMN. Evitar la TAC ya que puede influir sobre el desarrollo del feto -radiaciones Roentgen-.

## CEFALEA EN ACÚMULOS -CLUSTER HEADACHE

A) Tratamiento de las crisis.

\* Oxígeno: La inhalación de Oxígeno al 100% se muestra efectivo en el 75% de casos. La aplicación debe ser precoz y a 7 litros x minuto. No existe un "tempo" específico sobre la duración de la inhalación. Oscila entre 3 y 30 minutos.

\* Triptanes: El más empleado es el Sumatriptan -único presentado en inyectable- Imigran amp 6 mg por vía subcutánea. Es efectivo en el 75-80% de las crisis. Su acción se presenta a los 15 minutos.

- Sumatriptan por inhalación nasal: dosis de 20 mg - Imigran pulverización nasal 10 y 20 mg. Mejoran el 60% de crisis en el intervalo de 30 minutos. Se aconseja no emplear este fármaco en más de dos crisis diarias.

- Zolmitriptan: se considera la segunda opción después del Sumatriptan. El Zolmitriptan oral a dosis de 5 mg -Zornig 5 mg; Zomig flas bucodispersable 2,5 y 5 mg-. El efecto se presenta a los 30 minutos con una respuesta eficaz en el 60% de crisis. Zolmitriptán pulverización nasal -Zomig 5 mg- eficaz a los 15 minutos.

\* Dihidriergotamina: Por vía iv 0,5 mg lenta. Produce efecto en 10 minutos. Vía nasal: inhalación- 2 mg spray. No disponible en España.

\* Octeotrida. Es un inhibidor de la hormona del crecimiento.

\* Sandostatín LAR. iny 10, 20 y 30 mg. Aplicación sc de 10 mg demora 30 minutos su efectividad. Eficacia en el 52% de casos. Tiene reacciones adversas: dolor abdominal, náuseas, vómitos, esteatorrea, cefalea, coledocistitis, hiperglicemia. Dolor en el punto de inyección. Precio 2 ampollas de 10 mg: 785 €.

\* Anestésicos locales: Lidocaina, aplicada por spray o gotas al 4%; aplicada fosa nasal del lado doloroso. Es poco efectivo y poco práctico.

B) Tratamiento profiláctico de las crisis

Se recomienda comenzar el tratamiento:

1. Precozmente al comienzo del acúmulo.
2. Mantenerlo hasta 2 semanas de finalizadas las crisis.
3. Reinstaurado de inmediato si se presenta un nuevo acúmulo

### I) Corticoesteroides:

Prednisona: (Protocolo de Campbell Clínica Mayo): 60 mg/día durante 3 días. Cada 3 días reducir 10 mg. Total 18 días. Máximo 3 ciclos por año. Dacortin comp 2,5, 5, 30 mg.

Dexametasona: 4 mg cada 12 h. Durante 2 semanas. 4 mg cada 24 h. durante una semana (Anthony y Daher). Fortecortin comp 1 mg, amp 4 y 40 mg.

II) Dihidroergotamina 2 mg cada 12 o 24h. al acostarse, durante 2 meses. Dihyergot comp 1 mg. Alto riesgo de ergotismo. Contraindicada su administración conjunta con Triptanes o Metisergida.

III) Infiltraciones del nervio occipital mayor: Betametasona 9 mg con Xilocaina 0,3 ml 2%. Reduce el 50% de crisis, remisión temporal en el 70% de casos con una única infiltración.

### Tratamiento profiláctico a largo plazo.

I) Calcioantagonistas. Estos fármacos actúan interfiriendo los canales del calcio tipo L. Su acción en la cefalea en acúmulos no tiene explicación válida.

Verapamilo: previene los episodios crónicos y aislados. Manidon comp 80 mg. Dosis de 80 mg cada 8 h. Otra opción Manidon 240 mg retard x 24 h. Puede administrarse simultáneamente con Triptanes y ergóticos. Su eficacia oscila entre el 69 y 75 % de casos.

El Verapamilo asociado al litio aumenta la eficacia de este último. Nimodipino: poca experiencia y resultados contradictorios. Dosis 30 mg x 12 h Nimotop comp 30 mg. Brainal comp 30 mg.

II) Metisergida: atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y se une con los receptores de Serotonina cerebrales. Su eficacia en la profilaxis oscila entre 30 y 70%. La dosis es de mg cada 8 o 12 horas; casos descritos de hasta 12 mg día. La prevención de fibrosis- peritoneal, pericardio, pleura- aconseja tratamientos de máximo 6 meses con intervalos de un mes antes de comenzar un nuevo tratamiento.

III) Litio: indicado en los casos de cefalea acuminada crónica. Dosis de 300 a 450 mg por 12 h. Su efecto beneficioso aparece a las 4 semanas. Debe mantenerse una concentración de litio en suero de 0,4-0,8 mEq L.

Sus efectos indeseables son muchos: náuseas, vómitos, diarreas, poliuria, temblor, nistagmus, ataxia, estado confusional, rasgos extrapiramidales, convulsiones. Todo ello exige un control de niveles constante: de la función tiroidea y renal. No debe administrarse conjuntamente con

antiinflamatorios y diuréticos.

Plenur comp 400 mg.

#### IV) Antiepilépticos.

A) Ácido Vaiproico: la dosis oscila entre 600 a 2000 mg día, en dos, tres tomas. Según Wheeler los casos que tienen manifestaciones migrañosas, como náuseas, vómitos, foto y fonofobia, responden mejor a este fármaco. La eficacia oscila entre 50-70% de remisiones.

B) Topiramato: dosis 100 a 200 mg día en dos tomas. Las series estudiadas son cortas; algunas de ellas con aceptables resultados.

#### V. Otros fármacos:

A) Capsaicina: la aplicación de este fármaco es tópica en la fosa dolorosa. Fusco señala un 70% de éxitos entre 70 enfermos, 19 de ellos con cefalea crónica. Se han publicado pocos estudios, su aplicación es engorrosa.

B) Melatonina: interviene sobre el ritmo circadiano. Dosis 10 mg día. Poca experiencia.

C) Indometacina: casos anecdóticos de mejoría. Dosis de 50 mg por 8 horas.

D) Histamina: desensibilización histamínica. Una solución de 20cc de difosfato de histamina; cada cc debe contener 0,275 mg de producto. Se administra por vía SC dos veces por día sobre las 9 y 17 horas.

Dosis inicial 0,1cc de la solución; segunda dosis: 0,15 cc, tercera: 0,20 cc, cuarta: 0,25 cc. Es decir, cada día se aumenta la dosis en 0,05 cc con respecto a la anterior. No sobrepasar la dosis de 1cc. La dosis máxima se mantiene, dos veces al día, entre 2 y 4 semanas. Posteriormente se sigue con una sola dosis diaria durante 4 semanas. La mejoría o desaparición de las crisis es frecuente. No existen estudios de series amplias ni comparativas.

Casos resistentes a la monoterapia suman el 10-15%. En estos casos pueden hacerse las siguientes asociaciones:

- Metisergida asociada con Verapamilo. Metisergida con el Litio. Ac Vaiproico o Topiramato asociada con Verapamilo.
- Incluso triterapia como Verapamilo, Litio y ergotamina.
- Si citan casos de buen pronóstico con Dihydroergotamina iv 1 -2 mg cada 8 horas durante 3 días.
- Inyecciones del nervio occipital mayor /metilprednisolona y lidocaína.

#### E) Tratamiento quirúrgico

Solo está indicado en casos resistentes a todos los fármacos indicados.

Termocoagulación con radiofrecuencia sobre el ganglio de Gasser. Excelentes resultados en el 75% de casos. Se citan un 20% de recidivas.

La misma técnica se aplica sobre el ganglio esfenpalatino, con un 40% de éxitos. Descompresión, con microcirugía, del V par con o sin sección del intermediario. Existen diferentes resultados, desde un 40% de éxitos y otros con fracaso total. Probablemente estas discrepancias obedecen a la técnica y experiencia del cirujano.

Kirpatrick indica sección de la rama del V par. En 17

casos, 4 mejoraron totalmente. Las secuelas de la sección como parálisis de los músculos masticadores, dolor facial o parestesias, limitan esta indicación.

Leone obtiene buenos resultados con la estimulación cerebral profunda -región posterior del hipotálamo-. Buenos resultados 18 de 19 casos. No se comprende el mecanismo de la mejoría.

Igualmente se puede actuar estimulando el nervio occipital mayor.

## CEFALEA DE TENSIÓN

#### A) Tratamiento de la crisis.

La intensidad de la crisis casi nunca es importante si el paciente se automedica o es aconsejado por el farmacéutico.

Los analgésicos o antiinflamatorios son eficaces en la mayoría de los casos.

- Paracetamol 500 mg-1 g cada 24 u 8 h.
- Aspirina 500 mg cada 24 o 12 horas.
- Paracetamol más codeína: Termalgín codeína 300/15 mg cada 12 o 24 h. Sup 650/30 mg cada 2, 24 h.
- Ibuprofenos comp 600 mg. Neobrufen comp 400, 600, 800 mg cada 24, 12 horas.
- AAS, Cafeína, codeína, Paracetamol: Fiorinal codeína cáp 1 cada 24-12 horas.
- Naproxeno 550 mg. Antalgin 550 mg cada 24-12-8 horas.

Si la cefalea se presenta con frecuencia más de 2 días por semana, se prescribirá tratamiento profiláctico para impedir el consumo excesivo y progresivo de analgésicos.

En ocasiones es conveniente asociar al analgésico un ansiolítico miorelajante: Diazepam 2 a 10 mg. Valium comp 5,10 mg. Diazepam comp 2,5 mg. Valium amp 10 mg im, iv lenta.

#### B) Tratamiento profiláctico

- Amitriptilina 10 a 25 mg. No se alcanzan las dosis antidepressivas. Triptyzol grageas 10, 25 mg.
- Deprelío cap 25 mg. (Lance y Curran)

Una sola toma al día por la noche favorece el sueño. El sueño no reparador muchas veces es causa o intensifica la cefalea de tensión.

Los inhibidores de la recaptación de la serotonina: fluoxetine, citalopram, mianserina, son de menor eficacia.

La Amitriptilina precisa entre 8 y 15 días para ejercer su efecto. El tratamiento debe mantenerse mínimo 3 meses. El enfermo debe ser advertido de estos dos puntos.

Merece señalarse que el 62% de los migrañosos de más de 35 años sufren igualmente cefalea de tensión. En ocasiones reactiva la migraña instaurando un síndrome depresivo. Por otra parte el 25% de los que sufren cefalea de tensión, posteriormente, pueden presentar crisis de migraña.

Muchos enfermos, generalmente >35 años, sufren cefaleas mixtas: migraña y cefalea tensión. En estos casos es preferible prescribir la amitriptilina como profiláctico por su acción antidepressiva -dosis sobre 50, 75 mg-. El Propa-

nolol no mejora la depresión. En ocasiones pueden administrarse conjuntamente amitriptilina con propanolol.

El paciente que sufre de cefalea de tensión debe adoptar un nuevo "estilo de vida": ejercicio físico, horas de sueño adecuadas, abstinencia de alcohol, horario laboral adecuado con horario fijo.

En estos enfermos debe descartarse un cuadro ansioso - endógeno reactivo-, un cuadro depresivo e incluso un proceso orgánico.

Con el tratamiento farmacológico puede indicarse tratamientos de otra índole: calor, frío, mesoterapia, ultrasonidos, acupuntura, ejercicios de autorelajación. Es importante, en pacientes ansiosos y tensos, la colocación de una férula de descanso durante el sueño.

En casos extremos se ha indicado la toxina botulínica aplicada en los músculos pericraneales, e incluso infiltraciones de metil-prednisolona en los puntos dolorosos.

## CEFALEA CRÓNICA DIARIA MÁS ABUSO DE ANALGÉSICOS

La cefalea es uno de los cuadros más frecuentes en la práctica clínica. Al comenzar la historia clínica de un paciente con cefalea es obligado preguntar: ¿desde cuando sufre cefalea? La respuesta más frecuente es: "Desde siempre". La siguiente pregunta es ¿Con qué frecuencia tiene cefalea? La respuesta frecuentemente es: "Cada día". Con estas dos respuestas establecemos el diagnóstico de cefalea crónica diaria.

La IHS (Silberstein, Lipton, Solomon y Mathew) afirma que para calificar un caso de cefalea crónica diaria es necesario que el paciente sufra cefalea persistente durante un mínimo de 3 meses, con 15 días o más de cefalea al mes.

La práctica clínica nos confirma que el paciente afirma tener cefalea desde hace años y de presentación diaria. En la mayoría de los casos se trata de una mujer, entre los 35 y 55 años, ha consultado a ORL, oftalmólogos, médicos de familia y traumatólogos sin haber resuelto el problema. En la mayoría de los casos se le ha prescrito un analgésico y ocasionalmente un ergótico.

En ocasiones un traumatólogo confirma, con el estudio RX, la presencia de una artrosis cervical. Se prescriben antiinflamatorios, miorelajantes, fisioterapia, collarín cervical, etc, etc. sin resolverse la cefalea.

La cefalea crónica diaria afecta al 3% de la población y en una consulta de neurología por cefalea -centro de referencia- esta modalidad alcanza proporciones del 40%.

Si se investiga la historia clínica retrospectivamente, se detecta que la cefalea comenzó 10 o 15 años antes, en algunos casos se trataba de una migraña, en otros de una cefalea de tensión.

La visita neurológica casi siempre se realiza pasados los años de comienzo del cuadro. Muchas veces se trata de una cefalea tensional desde su comienzo, pero no pocas veces el cuadro inicial era una migraña. Con el paso de los años la migraña se convierte en una migraña transformada con pérdida de muchas de las características clínica propias.

Siempre existe un consumo de analgésicos exagerado, antiinflamatorios e incluso ergóticos, o mezcla de todos ellos y en los 2, 3 últimos años el consumo de fármacos es de 4 ó 5 comp al día. El paciente tiene el cuadro de cefalea crónica más abuso de analgésicos.

La cefalea crónica se presume que es un mecanismo por el cual los analgésicos de producción endógena están inducidos de manera continua por el estímulo doloroso. Igualmente, al cesar la acción del analgésico se produciría un déficit de endorfinas con descenso del umbral doloroso. Los analgésicos y ergóticos alterarían la microcirculación pericraneal y meníngea alterando el metabolismo de la serotonina.

Tratamiento:

Exige una minuciosa exploración neurológica y neuroimagen para convencer al enfermo de la ausencia de organicidad. El tratamiento exige ingreso hospitalario de 6 a 8 días de duración.

El esquema terapéutico es el siguiente:

- 1) Suprimir los analgésicos habituales.
- 2) Tratar el dolor y las reacciones desencadenadas por la supresión de los analgésicos.
  - 3) Instaurar tratamiento profiláctico.
    - Suero fisiológico 2000 cc día
    - Metoclopramida 10 mg iv cada 8 h
    - Metilprednisolona 20 mg iv cada 12 h
    - Omeprazol 20 mg iv cada 12 h
    - Diazepam 10 mg mi cada 12 h
    - Butirofenona 10 mg mi, cada 1 2 h
    - Propanolol 10 mg oral cada 8 h. o Metisergida oral 1,65 cada 12 h
    - Amitriptilina 50 mg oral, en una tona nocturna
    - Supresión total de los analgésicos y en caso de dolor insoportable Naproxeno 550 mg cada 8 h. Si el enfermo tomaba este fármaco administrar 1-1,5 mg im x Kg de Petidina: Dolantina 100 mg
    - Si el dolor es claramente migrañoso administrar triptan oral o s.c. Pauta para 3 días. Los restantes 3 ó 4 días se sigue con metoclopramida por vía oral 1 mg por 8 h.
    - Diazepam 5 mg oral cada 8 h.
    - Butirofenona gotas por vía oral 5 gotas cada h.
    - Propanolol 40 mg 1/2 comp cada 8 h o Metisergida 1,65 cada 8 h oral.
    - Amitriptilina 75 mg oral por la noche.

Después del alta se sigue con:

- Amitriptilina 50-75 mg oral por la noche.
- Propanolol 40 mg 1/2 comp por 8 horas.
- Las crisis de migraña se tratarán con Triptanes vía oral o sc. La cefalea de tensión con Naproxeno.

La eficacia alcanza promedios de 70%. Siguiendo el tratamiento profiláctico 3 meses como mínimo.

Las razones de este tratamiento son empíricas:

La metoclopramida neutraliza las náuseas y los vómitos y la hipocinesia gastrointestinal de la migraña. La prednisolona actúa como antiinflamatorio sobre una inflamación estéril.

El Diazepam y Butirofenona logran la sedación psíqui-

ca y relajación muscular. La amitriptilina eleva el umbral del dolor. El propranolol o la metisergida actúan sobre el sistema vascular y la metisergida sobre el metabolismo de la serotonina.

## CEFALEA POSTRAUMÁTICA

El tratamiento debe ser individualizado según la modalidad de cefalea que presente el traumatizado. Es evidente que algunos postraumatizados presentan una cefalea de tensión que puede ser episódica, de varios días de duración, pero generalmente se cronifica. El tratamiento adecuado es el de la cefalea de tensión:

- Paracetamol 500-1gr; Aspirina 500 mg; Ibuprofeno 600 mg;
- Naproxeno: Antalgin 550 mg y asociaciones como Paracetamol con codeína: Termalgin codeína 300/150.
- En ocasiones se presenta una cefalea con características migrañosas. En este caso se prescriben los triptanes: Zomig a dosis de 2,5 o 5 mg, Imigran o ergóticos.
- Si la TAC o RMC detectan edema se prescriben Dexametasona o Prednisolona. Fortecortin comp 1 mg. Amp. 4 mg y 40 mg, im o iv.

En estos enfermos es frecuente la presentación de un cuadro depresivo ansioso. El diazepam oral, a dosis de 2-5mg cada 8/12 h., mejora la ansiedad y alivia la contractura muscular. Puede utilizarse alprazolam a dosis de 0,25-0,50-1-2 gr.

El cuadro depresivo se trata con Amitri, 25-50 mg. Trityzol 10-25-50-75 mg ds o Deprelío cáps de 25 mg. Con este fármaco se previene o trata la cefalea crónica; los antidepresivos RS son ineficaces.

En el caso de que el traumatismo provoque una cefalea de naturaleza migrañosa las crisis se tratan con triptanes.

Cuando la cefalea se cronifica, que es lo más frecuente en especial en casos de accidente laboral o de tránsito, la cefalea de tensión se trata con amitriptilina. En el caso de una cefalea vascular están indicados como profilácticos los Beta-bloqueantes, la flunaricina y antiepilépticos.

En estos enfermos deben aplicarse tratamientos coadyuvantes: masoterapia, onda corta, inmovilización con collarín cervical semiblando ante cualquier actividad. Ejercicios de relajación "mental" e infiltraciones en los puntos dolorosos. Es necesaria una atención esmerada en estos enfermos para no entrar en el "terreno" de la cefalea crónica diaria con abuso de analgésicos o en litigios legales.

## CEFALEA DE ESFUERZO

Se entiende por cefalea de esfuerzo aquella que se desencadena por la maniobra de Valsalva: tos, estornudo, levantar pesos, defecación, coito... Se diferencian por su duración: los menos de un minuto, la de esfuerzo físico persiste 5 minutos y en raras ocasiones puede persistir 24h., la del coito oscila entre 1 minuto y 3 h.

En todos estos casos, ante una primera crisis es conve-

niente RMN cerebral o TAC para descartar una malformación de fosa posterior -Arnold Chiari- una microhemorragia subaracnoidea por ruptura al esfuerzo de un microaneurisma. Estas cefaleas responde muy bien a la indometacina, un antiinflamatorio no esteroideo, Inacid cap. 25 mg x 8h., retard 75 mg x 24 h, sup 100 mg x 24 h. Iny 50 mgrs im.

## CEFALEA HÍPNICA

Es una cefalea que aparece durante el sueño, generalmente en personas de más de 50 años. Su ritmo es de 4 crisis semanales. El dolor es moderado o intenso y puede acompañarse de náuseas, vómitos y fotofobia. No hay lagrimeo ni destilación nasal. Incorporándose mejora y empeora en decúbito. Su duración es de unos 50 minutos y en algunos casos de 6 h.

Se trata con litio, pero al ser este fármaco de riesgos múltiples, se ha ensayado el atenolol, la flunarizina y la indometacina. Administración nocturna con éxito.

## CEFALEA NEURALGIFORME UNILATERAL DE BREVE DURACIÓN CON INYECCIÓN CONJUNTIVAL -SUNCT-.

Cefalea parecida a la de acúmulos. Se localiza alrededor de la órbita o por encima de la misma. Es muy intensa pero de escasa duración: 5 a 30 segundos, repitiéndose entre 3 y 200 ataques al día. Hay lagrimeo e inyección conjuntival. Pueden existir zonas gatillo por lo que se asemeja a la neuralgia del V par.

Rebelde al tratamiento, responde a antiepilépticos: gabapentina, topiramato, lamotrigina y carbamazepina. No responde a la indometacina.

## HEMICRÁNEA CRÓNICA PAROXÍSTICA

Los enfermos presentan un dolor unilateral sin cambiar de lado, dolor de carácter moderado a severo, continuo, generalmente con exacerbaciones. Se acompaña de inyección conjuntival, lagrimeo, congestión nasal e incluso rinorrea.

Se confunde con el SUNCT. La hemicránea se caracteriza por dolor continuo y respuesta inmediata a la Indometacina a dosis altas 300 mg. Inacid sup de 100 mg, caps. 25mg, iny 50 mg.

El tratamiento combinado con Amitriptilina es más eficaz, Triptyzol 25, 50 y 75mg.

Existen casos de corta duración: días o semanas, es la Hemicránea paroxística episódica. El tratamiento es el mismo que el de la forma crónica.

## CEFALEA POR PATOLOGÍA DE LA ARTICULACIÓN TEMPOROMAXILAR

### A) Tratamiento médico

El tratamiento debe consistir en medidas preventivas: dieta blanda, no masticar chicle, no apretar los maxilares. Férula de reposo durante el sueño.

- Antiinflamatorios: Ibuprofeno 600 mg cada 8 h. Prednisona 40 mg cada 24 h. o Urbason 20 mg oral cada 12 horas durante 7 días.
- Analgésicos: Naprosin, Paracetamol cada 12-8 h.
- Clonazepam, al acostarse por la noche, para reducir el bruxismo: Rivotril 0,5 mg.
- Amitriptilina 10, 25 mg para obtener una sueño tranquilo y elevar el umbral doloroso.
- Baclofen como relajante: Lioresal 10 mg.

Debemos señalar la frecuente asociación del dolor por patología TM con artrosis cervical y dolores a este nivel. Procesos que, en la anamnesis, el paciente mezcla, dificultando el diagnóstico de la patología TM.

Otro aspecto importante que debe considerarse en el diagnóstico son las manifestaciones de naturaleza ótica: la otalgia, acúfenos, vértigo e hipoacusia, siempre como manifestaciones larvadas que pueden enriquecer la clínica de la disfunción TM. Estos dos aspectos de manifestaciones cervicales y ORL exigen la confección de una buena historia clínica y exploración neurológica.

## CEFALEA POR SINUSITIS

La sinusitis frontal o maxilar desencadena dolor sobre la misma área anatómica. Dolor sordo, que aumenta a la presión sobre el seno. Casi siempre se acompaña de mucosidad. Es frecuente el antecedente, o la coexistencia con un proceso respiratorio nasofaríngeo.

El tratamiento:

- 1) Antibióticos: Amoxicilina con inhibidores de la penicilinas. Amoxicilina más clavulánico comp. 875/125, 500/125. Augmentine comp. 500/125. Augmentine amp 1 gr /200, amp 2 gr /500, amp 500 mgrs/50 im. iv
- 2) Antiinflamatorios Ibuprofeno comp 600 mg. Dalsy suspensión oral 100mg en 5 ml. Dalsy granulado efervescente sobre. 200 mg.
- 3) Corticoides: Prednisona Dacortín comp 2'5, 5, 30 mg

## CEFALEA POR TENDINITIS RETROFARINGEA

Dolor de presentación aguda, no pulsátil, localizado en la región retrofaringea con irradiación a la región posterior de la cabeza, casi siempre bilateralmente. El dolor se agrava con la deglución y los movimientos de la cabeza.

La palpación de las apófisis espinales transversas, de las vértebras C2-C3-C4 es dolorosa.

Generalmente el paciente tiene fiebre y la analítica muestra VSG elevada. La RM de columna -visión lateral-

muestra hinchazón de los tejidos blandos prevertebrales.

El tratamiento adecuado son los antiinflamatorios: Ibuprofeno comp 600 mg cada 8 h: Prednisona: Dacortin 30 mg día.

## SÍNDROME CUELLO LENGUA

Es un cuadro de dolor paroxístico -dura segundos a 2 minutos- localizado en la región occipitocervical unilateral. Al mismo tiempo hay dolor, quemazón o parestesias en la mitad de la lengua ipsilateral al dolor. Dolor casi siempre desencadenado por los giros de la cabeza. Se trata de un proceso inflamatorio en la articulación atlantoaxoidea.

El tratamiento: inmovilización con collarín cervical más AINE.

## NEURALGIA DEL NERVIU OCCIPITAL

Dolor que se localiza en la región occipital de un lado con dolor a la presión.

### A) Tratamiento médico:

- 1) Tratamiento con AINES.
- 2) Infiltración con anestésicos y corticoides.

### B) Tratamiento quirúrgico.

- 1) Estimulación eléctrica transcutánea.
- 2) Radiofrecuencia.
- 3) Decompresión del nervio -a nivel del tendón del trapecio o semiespinales.
- 4) Sección del nervio.

## NEURALGIA DEL TRIGÉMINO

### A) Tratamiento médico

- 1) Anticomiciales: Carbamazepina: Tegretol comp 200, 400 mg cada 8 h. Puede recomendarse hasta 800 mg cada 8 h.
  - Oxacarbazepina -con menos efectos secundarios que la anterior-
  - Trileptal comp 300, 600 mgrs hasta dosis de 1 800 mg día.
  - Lamotrigina: suele darse asociado a Carbamazepina. Crisomet comp 100, 200 mg, dispersable 25 y 50 mg. Lamictal comp 5, 25, 50, 100 y 200 mg.
- 2) Baclofeno: dosis de 30 a 80 mg. En monodosis o asociado a la Carbamazepina. Lioresal comp 10, 25 mg.

### B) Tratamiento quirúrgico:

Gangliolisis percutánea con glicerol inyectado en el caum de Meckel.

Termocoagulación por radiofrecuencia de las fibras retroganglionares. Balón de compresión del Ganglio de Gasser.

Radiocirugía estereotáxica con bisturí de rayos gamma. Múltiples haces de radiación gamma convergen sobre la

raíz trigeminal. Sobre un tumor o una malformación vascular.

La termocoagulación es la técnica más utilizada y en mayor número de casos. Por ello parece la más indicada. No existen estudios con series extensas de enfermos entre las restantes técnicas, tampoco estudios comparativos.

Descompresión microvascular -en caso de compresión del V par por un vaso embrionario-. Los resultados son excelentes si la causa del dolor es la compresión por un vaso.

## **NEURALGIA DEL GLOsofaríngeo**

El tratamiento farmacológico es el mismo que el de la neuralgia del V par.

El tratamiento quirúrgico se indica en casos fármacoresistentes: rizotomía abierta de los nervios IX y X. Descompresión microvascular, en el caso que esté presente.

El bloqueo extracraneal con alcohol, a nivel del agujero yugular, puede producir parálisis de los pares adyacentes X, XI y XII, por ello no se utiliza.

## **DOLOR OROFACIAL**

Algunas personas, generalmente después de una extracción dentaria, presentan dolores referidos a los dientes o encías.

El dolor adquiere un tono no muy intenso, pero constante, sin relación con las maniobras de deglución ni de masticación. Estos enfermos se “engloban” bajo el difuso término de algia facial atípica (AFA) y más recientemente por el de dolor fantasma de los dientes. Las causas de este dolor, después de estudios estomatológicos diversos, no quedan aclaradas. El enfermo presenta una actitud reivindicativa, consultando con mucha frecuencia distintos especialistas. Su aspecto es el de una depresión con rasgos obsesivos.

Los tratamientos recomendados no dan resultados netamente satisfactorios. La amitriptilina, carbamazepina, topiramato, AINE, se utilizan solos o en asociaciones diferentes.

## Guía diagnóstica y terapéutica del accidente isquémico transitorio

Adrià Arboix y Bernardette Berra.

Servei de Neurologia. Hospital Universitari Sagrat Cor.

Los ataques o accidentes isquémicos transitorios (AIT) constituyen la expresión clínica de la isquemia cerebral transitoria, y son conceptos opuestos y con frecuencia previos al infarto cerebral que es la expresión clínica de la isquemia cerebral definitiva e irreversible.

### 1. Concepto

El AIT se define actualmente como un breve episodio de disfunción neurológica causado por isquemia focal cerebral o retiniana, de comienzo brusco, que da lugar a trastornos neurológicos subjetivos u objetivos, de duración inferior a una hora, aunque generalmente suelen durar unos pocos minutos y sin evidencia de infarto cerebral agudo en las técnicas de neuroimagen. Los AIT retinianos se manifiestan clínicamente como una amaurosis fugaz o “amaurosis fugax” y suelen tener una duración menor, habitualmente de unos pocos segundos.

Los AIT equivalen al “angor pectoris” de la cardiopatía isquémica y constituyen una verdadera urgencia médica y neurológica, puesto que se ha demostrado que el 10-20% de los pacientes con un AIT sufrirán un ictus a los 3 meses, sufriendolo la mitad de ellos en los dos primeros días. La frecuencia se incrementa aproximadamente al 30% a los cinco años, aunque el riesgo es especialmente significativo durante el primer mes.

La presencia de un AIT no sólo se ha asociado con un mayor riesgo de ictus. Así, un 2,9% de pacientes tendrán un evento cardíaco en los siguientes 3 meses, mientras que el índice de mortalidad, después de ese período se sitúa entre el 2,6 y 5,2%, siendo la tasa combinada de AIT, infarto cerebral y muerte del 25% a los 90 días<sup>1-3</sup>.

Cabe remarcar también que el riesgo es mayor en los AIT carotídeos en comparación con los vertebrobasilares y entre los AIT carotídeos el riesgo se acentúa si el paciente ha presentado varios episodios de AIT y si existe una estenosis carotídea mayor del 70%<sup>1</sup>.

El reconocimiento de la importancia y significación clínica de los AIT es reciente y se puede considerar que constituye uno de los más importantes avances en las enfermedades vasculares cerebrales de las últimas décadas.

### 2. Historia

Los AIT fueron mencionados por Hipócrates en su aforismo número 42 en el siglo V antes de Jesucristo, pero no es hasta el año 1958 en que Miller Fisher acuña su nombre actual, estableciendo posteriormente Millikan en el año 1975 su primera definición. Según dicho autor, los AIT se definirían como un déficit neurológico focal de instauración aguda y de presumible origen isquémico limitado a un territorio cerebral o retiniano, y de duración inferior a 24 horas.

Esta definición sería adoptada por la NIH en el mismo año 1975 siendo utilizada hasta el año 2004. En aquella época, era escasa la utilización de técnicas diagnósticas de neuroimagen, pero se observaron dos eventualidades clínicas: a) la presencia de pacientes con AIT pero que tenían en la tomografía computerizada (TC) cerebral una lesión isquémica, proponiendo el término de “infarto cerebral con síntomas transitorios”<sup>4</sup>. y b) la evidencia de que si un síntoma o signo deficitario duraba más de una hora, sólo tenía el 14% de probabilidades de resolverse antes de las 24 horas, es decir de ser un verdadero AIT según la definición entonces utilizada.

Con el progresivo desarrollo de las técnicas de neuroimagen, especialmente la resonancia magnética (RM), y más específicamente las secuencias de difusión, se ha podido comprobar que hasta un 67% de los pacientes catalogados de AIT, según la definición clásica de duración de la clínica neurológica inferior a las 24 horas, tienen lesiones agudas compatibles con un infarto cerebral.

Por tanto, se evidenció la necesidad de redefinir el concepto de AIT. Con esta finalidad se creó el TIA Working Group, que propuso una nueva definición en la que fundamentalmente se cambiaban dos criterios: se substituía el hasta entonces razonable pero arbitrario plazo de 24 horas de duración de la clínica neurológica por una duración “habitualmente inferior a 1 hora” y se incluía el criterio de “ausencia de evidencia de infarto cerebral agudo”, resultando con ello el nuevo concepto y la definición actual de AIT<sup>5,6</sup>.

A remarcar que en España el primer estudio sobre AIT publicado en una revista internacional fue efectuado por Martí-Vilalta et al en el año 1979<sup>7</sup>.

### 3. Factores de riesgo vascular cerebral

En líneas generales la frecuencia de la mayoría de factores de riesgo vascular cerebral es semejante en los AIT y en los infartos cerebrales. En orden decreciente de frecuencia los más habituales serían: la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la dislipemia, la cardiopatía isquémica y el tabaquismo<sup>1,2</sup>.

Sin embargo, en algunos estudios se demuestra que pueden existir algunas diferencias, con una frecuencia significativamente superior de fibrilación auricular e infarto cerebral previo y una frecuencia significativamente inferior en la ingesta de acenocumarínicos en los pacientes con infarto cerebral en comparación con los AIT (tabla 1)<sup>8</sup>. Ello podría explicarse porque los émbolos asociados a la fibrilación auricular suelen ser de mayor tamaño, suelen causar infartos cerebrales más extensos y ocasionan una mayor focalidad neurológica y una mayor mortalidad y, por tanto, tienen menos probabilidad de manifestarse clínicamente en forma de AIT<sup>8</sup>.

El tratamiento anticoagulante con acenocumarol actúa previniendo o minimizando la trombosis en presencia de éstasis sanguínea y reduce la formación y propagación de un trombo, lo que comporta una mayor probabilidad en caso de ictus, de presentar una isquemia cerebral menos intensa o inclusive un AIT<sup>8</sup>.

En el registro de ictus de l'Hospital del Sagrat Cor la presencia de AIT fue un factor de riesgo vascular cerebral que se relacionaba de forma independiente con los infartos trombóticos (OR=1.61). Los AIT no se relacionaron de forma independiente con ningún otro subtipo de infarto cerebral<sup>9</sup>.

## 4. Clínica

Las manifestaciones clínicas de los AIT son muy variables, siendo diferentes según que la isquemia cerebral transitoria tenga lugar en el territorio arterial carotídeo, o en el territorio arterial vertebrobasilar

Aunque la duración habitual de los AIT suele ser de entre 5 y 15 minutos, existen estudios que refieren una mayor duración en los AIT carotídeos en comparación con los AIT de territorio cerebral posterior con un promedio de duración en los primeros de 14 minutos, y en los vertebrobasilares de 8 minutos. En los AIT de la circulación retiniana, la amaurosis fugax o ceguera monocular transitoria, su duración habitual en cambio es de solamente 10 segundos.

#### 4.1 AIT carotídeos

Pueden manifestarse con los siguientes síntomas, aisladamente o en combinación entre ellos<sup>1</sup>:

- Trastornos motores: parálisis o paresia de uno o ambos miembros del mismo lado del cuerpo, con frecuente participación de la cara
- Trastornos sensitivos: disminución de la sensibilidad, o parestesias en forma de hormigueo o entumecimiento,

afectando una o ambas extremidades del mismo lado del cuerpo, y en ocasiones la cara y la lengua

- Trastornos del lenguaje: alteración en la pronunciación de las palabras (disartria), en la evocación de las mismas (afasia), o dificultad en la comprensión del lenguaje hablado o escrito, o en la realización del cálculo
- Trastornos visuales: ceguera unilateral transitoria (amaurosis fugax), ambliopia unilateral o hemianopsia homónima.

#### 4.2 AIT vertebrobasilares

Pueden manifestarse con los siguientes síntomas, aisladamente o en combinación entre ellos:

- Trastornos motores: parálisis o paresia en uno más miembros, en cualquier combinación, pudiendo cambiar a veces de un lado a otro del cuerpo en los distintos episodios.
- Trastornos sensitivos: disminución de la sensibilidad o parestesias, en uno o más miembros, en cualquier combinación, afectando habitualmente la cara, boca y lengua.
- Trastornos visuales: ceguera bilateral transitoria, ambliopía bilateral o hemianopsia homónima.
- Trastornos posturales y del equilibrio: "drop attacks" (episodios de caída), ataxia o inestabilidad no asociadas a vértigo.
- Trastornos nucleares: diplopia, disartria, disfagia o vértigo, no aisladamente sino asociados a los otros trastornos (motores, sensitivos, visuales, del equilibrio).

#### 4.3 AIT en los diferentes subtipos etiológicos

De forma similar a lo observado en los infartos cerebrales, es recomendable la clasificación de los AIT en sus diferentes subtipos etiológicos (tabla 2). Ello es importante porque tanto la frecuencia de AIT, como la clínica y los factores de riesgo vascular cerebral difieren en función de cada subtipo etiológico<sup>10,11</sup>.

En los pacientes que ya han sufrido un infarto cerebral, la existencia de AIT previos es variable según el tipo de infarto: 38% en los infartos aterotrombóticos de la arteria cerebral media, 17.5% en los infartos lacunares, 8% en los infartos cardioembólicos. En un estudio reciente, sin embargo la mayor frecuencia de AIT correspondía a los infartos de origen indeterminado.

En otro estudio se observó la siguiente frecuencia de AIT en los diferentes tipos de infarto cerebral, en orden decreciente de frecuencia: infartos aterotrombóticos 15.5%, infartos esenciales 12%, infartos lacunares 11.5%, infartos cardioembólicos 11% e infartos de causa inusual 8%.

#### 4.4 AIT en los infartos lacunares

Los AIT secundarios a aterotrombosis o cardioembolismo, presentan unas características clínicas diferentes en comparación con los AIT lacunares, ya que los primeros presentan una mayor duración, un menor número de episodios y un tiempo de latencia más alejado del infarto cerebral definitivo, que los secundarios a lipohialinosis o microateromatosis, que de forma característica suelen ser más

breves, más numerosos, y más próximos en el tiempo al infarto lacunar<sup>13</sup> (tabla 3).

En ocasiones los AIT en forma de episodios de hemiparesia sin síntomas corticales, repetidos en breve espacio de tiempo y previos al infarto cerebral, que es de tipo lacunar en el 50% de casos, constituyen el llamado “síndrome de alarma capsular”.

#### 4.5 Síntomas que no son AIT

Una serie de síntomas, cuando se presentan de forma aislada, no deben considerarse como expresión de AIT aunque su duración sea breve, inferior a 24 horas. Ello es debido a que estos síntomas son habitualmente expresión de otra enfermedad o proceso neurológico diferente de la enfermedad vascular cerebral transitoria. Son los siguientes:

- Alteración de la conciencia
- Confusión
- Amnesia
- Crisis motoras tónicas o clónicas
- Déficit sensitivo o motor con evolución progresiva
- Debilidad generalizada
- Trastorno visual asociado a alteración de la conciencia
- Síntomas focales asociados con cefalea migrañosa
- Vértigo aislado con o sin náuseas y vómitos
- Diplopia
- Escotomas centelleantes
- Disfagia
- Disartria
- Incontinencia vesical o rectal

### 5. Diagnóstico

El AIT es un síndrome clínico, que tiene múltiples causas, y por tanto, no es una entidad patológica. Ante un paciente que presenta los síntomas anteriormente expuestos, de modo único o repetitivo, y que por su forma de comienzo, duración y resolución, se llegue a la conclusión que se trata de un “ataque isquémico transitorio”, el clínico debe realizar los siguientes pasos:

I) En primer lugar, si el episodio de AIT ha sucedido en el curso del primer mes que precede a la consulta médica, en un paciente independiente para las actividades de la vida diaria, sin comorbilidad significativa y buen nivel cognitivo, debe considerarse una verdadera urgencia médica, y por tanto el paciente debe ingresar en un hospital para su estudio precoz diagnóstico y terapéutico<sup>16-20</sup>.

El por qué de la urgencia y del tiempo de latencia considerado es debido a los siguientes hechos:

- a) Es el periodo de máximo riesgo para infarto cerebral
- b) Se debe confirmar la verdadera naturaleza isquémica del proceso, descartando otras entidades como por ejemplo un tumor, un hematoma o una malformación vascular entre otras.
- c) Si realmente es un episodio isquémico, desconocemos su etiología, que debe estudiarse y tratarse adecuadamente

d) Si la etiología es cardioembólica debe iniciarse tratamiento anticoagulante. Si la naturaleza es atrotrombótica existe la posibilidad de indicarse tratamiento quirúrgico o terapia endovascular.

La historia clínica constituye el elemento inicial y fundamental del diagnóstico en los AIT ya que en ella se basa la orientación diagnóstica inicial en el 91% de casos. Sólo en el 9% de los casos el médico puede observar directamente la clínica del AIT.

El examen neurológico será completamente normal si han transcurrido los 60 minutos, situación que confirmaría el carácter transitorio del déficit. La neuroimagen se indica para descartar la presencia de isquemia cerebral definitiva o de otras entidades que pueden simular un AIT<sup>21</sup> y los exámenes complementarios neurovasculares, cardiológicos y de laboratorio, permitirán efectuar el diagnóstico etiológico definitivo, necesario para indicar la pauta de tratamiento más adecuada.

II) En los pacientes dependientes para las actividades de la vida diaria, con comorbilidad significativa y/o deterioro cognitivo, podrá efectuarse el estudio utilizando los circuitos ordinarios de atención neurológica ambulatoria.

### 6. Diagnóstico diferencial

Aproximadamente el 10% de los pacientes que presentan una clínica compatible con un AIT o un infarto cerebral están ocasionados por otras entidades que lo simulan. Por lo tanto, ante todo paciente con un episodio de déficit focal transitorio compatible con un AIT, debe realizarse el diagnóstico diferencial con estos procesos intracraneales o sistémicos, parecidos a un AIT. Entre ellos:

- Hipoglucemia o hiperglucemia
- Infarto cerebral
- Hematoma subdural o hematoma extradural
- Hemorragia intracerebral
- Malformación arteriovenosa
- Aneurisma arterial
- Encefalopatía hipertensiva
- Migraña acompañada
- Esclerosis múltiple
- Procesos expansivos: tumor cerebral, metástasis, absceso
- Crisis epiléptica parcial o focal
- Efectos adversos farmacológicos
- Sintomatología vasovagal
- Parálisis de Todd, o déficit postcrisis
- Miastenia gravis
- Mononeuritis
- Parálisis periódica
- Síndrome de Menière
- Amnesia global transitoria
- Fenómenos sensitivos asociados a hiperventilación

En los pacientes con AIT referibles a la circulación retiniana, y que ocasionan una ceguera monocular transitoria o amaurosis fugax, el diagnóstico diferencial debe realizarse con los siguientes procesos<sup>1</sup>:

- Glaucoma
- Papiledema
- Arteritis de la temporal
- Oclusión de la arteria central de la retina
- Neuritis retrobulbar
- Migraña
- Policitemia
- Intoxicación por ergóticos o quinina
- Hemorragia vítrea
- Desprendimiento de retina

## 7. La paradoja del mejor pronóstico funcional de los infartos no lacunares con AIT previos: el fenómeno de la “tolerancia isquémica”.

Los AIT son un factor de riesgo para el infarto cerebral. Sin embargo, existen estudios que demuestran que la presencia de AIT se asocia a una mayor recuperación espontánea precoz de la focalidad neurológica en los infartos cerebrales no lacunares. Así pues, se observó una mayor frecuencia de regresión espontánea total de la sintomatología neurológica al alta hospitalaria en los infartos cerebrales con AIT (23.1%) frente a los infartos cerebrales sin AIT (18.3%) ( $p=0.06$ ). Esta mayor regresión espontánea total de la sintomatología neurológica al alta hospitalaria se confirmaba en los infartos aterotrombóticos con AIT (20% frente al 14% sin AIT;  $p<0.05$ ), en los infartos cardioembólicos con AIT (17.5% frente al 12.7% sin AIT;  $p<0.05$ ) y en los infartos de causa indeterminada con AIT (33% frente al 21% sin AIT ( $p<0.05$ ).

Globalmente analizados, ello acontecía en el 21.7% de los infartos no-lacunares con AIT frente al 15% sin AIT ( $p<0.03$ ). En cambio no se observaron diferencias entre los Infartos lacunares con AIT (27.3%) y los IL sin AIT (27%) (NS). La presencia de AIT constituyó asimismo un factor predictor independiente de recuperación espontánea al alta hospitalaria<sup>12</sup> (tabla 4).

Por lo tanto, esta mayor recuperación espontánea precoz de los infartos cerebrales no lacunares con AIT previos sugiere la posibilidad de que los AIT induzcan en el cerebro un mecanismo similar al de la tolerancia isquémica<sup>23,24</sup>, incrementando la resistencia a los eventos isquémicos ulteriores. Dicha protección cerebral mediante un mecanismo de tolerancia isquémica se ha demostrado en modelos experimentales.

## 8. Estudio Básico

Cuidadosa historia y examen físico: glicemia y signos vitales, hablar con familiares para caracterizar evento, soplo carotideo.

Electrocardiograma: en busca de fuente embólica. 2% de los pacientes con TIA tiene una FA de inicio reciente.

Neuroimagen cerebral: TAC o RNM.

- RNM: con secuencias por Difusión, es el examen ide-

al ya que es capaz de diferenciar un infarto isquémico, incluso a minutos del evento.

- TAC: rápido, menor costo y limitaciones técnicas. Permite identificar inmediatamente las hemorragias cerebrales, Suele ser el examen de neuroimagen a realizar en el servicio de urgencias.

## 9. Otros estudios

Evaluación del territorio vascular comprometido

Circulación anterior:

- Ultrasonidos: estándar (ecodoppler de TSA): evaluar estenosis carótida interna.
- Angiografía
- AngioTAC ó AngioResonancia de TSA.
- Doppler transcranial ó angioRMN intracraneal.

Circulación posterior:

- Doppler transcranial
- Angiografía
- AngioTAC ó AngioResonancia
- Si los territorios vasculares son normales, la ecocardiograma transtorácico es de utilidad y debe efectuarse en todos los pacientes. En casos seleccionados efectuar ecocardiograma transesofágica.

## 10. Tratamiento general

Escala ABC

Presión arterial: Evitar medidas agresivas a no ser que estemos frente a una encefalopatía hipertensiva.

Controlar y tratar los factores de riesgo vascular cerebral.

Existe un grupo de pacientes de más riesgo:

- \*Nuevo AIT en pacientes tratados con Aspirina.
- \*Posible fuente cardio-embólica (Ej: fibrilación auricular)
- \*TIA “In Crescendo” (mas de 3 eventos en 72h, aumentando la frecuencia, duración o severidad de los síntomas)
- \*De Alto riesgo según escala de Johnston et al. (>3 factores de riesgo)

## 11. Tratamiento farmacológico

**AIT CARDIOEMBÓLICO:**

HEPARINA Na en bomba de perfusión continua (5-6 mg/kg/día)

Control APTT cada 6 horas durante las primeras 24 h.

Posteriormente anticoagulantes orales (para obtener valores de INR 2-3)

**AIT ATEROTROMBÓTICO:**

AAS 125-300 mg/día, AAS (300 mg cada 24 h) + dipiridamol (200 mg dos veces al día), clopidogrel 75 mg/24h ó triflusal 600 mg/24h.

Si alergia o ulcus péptico activo: clopidogrel (75 mg/día).

**\*TRATAMIENTO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

**\*SITUACIONES ESPECIALES**

1. AIT aterotrombótico de repetición

- a) Cambio antiagregante
- b) Asociar antiagregantes
- c) Descoagulación

2. AIT candidato a endartectomía o angioplastia

Antes, durante y después del tratamiento quirúrgico se recomienda tratamiento antiagregante.

3. AIT en paciente anticoagulado

a) Si en el momento del AIT, INR menor de 2: controles más frecuentes y mantener INR 2-3

b) Si en el momento del AIT, INR =/ MAYOR DE 2:

Si es el primer episodio embolígeno, aumentar INR

Si hay más episodios a pesar del aumento INR, añadir ASS (100-350 mg/día) y volver a INR inicial.

4. AIT aterotrombótico y embolígeno

Descoagulación. Si se repite, añadir o cambiar a antiagregantes o endartectomía.

5. AIT lacunar

A pesar de que no hay estudios definitivos, se recomienda tratamiento antiagregante.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Martí-Vilalta JL, Martí-Fàbregas J, Gil-Peralta A. *Ataques isquémicos transitorios*. En: Martí-Vilalta JL (Ed). *Enfermedades vasculares cerebrales*, 2ª edición. Prous Science SA, Barcelona, 2004; 249-60.

2. Palomeras E. *Métodos diagnósticos en el ataque isquémico transitorio*. En: *Métodos diagnósticos en las enfermedades vasculares cerebrales (2ª edición)*. Arboix A (ed). Ergon. Madrid 2006; pp 457-69

3. Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, Khoury J, Kissela B, Woo D, Schneider A, Alwell K, Jauch E, Miller R, Moomaw C, Shukla R, Broderick JP. *Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study*. Stroke 2005;36:720-24.

4. Waxman SG, Toole JF. *Temporal profile resembling TIA in the setting of cerebral infarction*. Stroke 1983;14:433-37

5. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, Sherman DG. *Transient ischemic attack - proposal for a new definition*. N Engl J Med 2002;347:1713-716.

6. Easton JD, Albers GW, Caplan LR, Saver JL, Sherman DG for the TIA Working Group. *Reconsideration of TIA terminology and definitions*. Neurology 2004;62(suppl 6):S29-S34.

7. Martí-Vilalta JL, López-Pousa S, Grau JM, Barraquer L. *Transient ischemic attacks. Retrospective study of 150 cases of ischemic infarct in the territory of the middle cerebral artery*. Stroke 1979; 10: 259-62.

8. Arboix A, Solà E, Castillo M, Baena JM. *Comparación del perfil de factores de riesgo cerebrovascular entre accidentes isquémicos transitorios e infartos cerebrales*. Med Clin (Barc) 2003; 121: 292-94.

9. Arboix A, Morcillo C, García-Erols L, Oliveres M, Massons J, Targa C. *Different vascular risk factor profiles in ischemic stroke subtypes: a study from the "Sagrat Cor Hospital of Barcelona Stroke Registry"*. Acta Neurol Scand 2000; 102: 264-270.

10. Purroy F, Montaner J, Rovira A, Delgado P, Quintana M, Alvarez-Sabín J. *Higher risk of further vascular events among transient ischemic attack patients with diffusion-weighted imaging acute ischemic lesions*. Stroke 2004; 35: 2313-319.

11. M, Alvarez-Sabín J. *Patterns and predictors of early risk of recurrence after transient ischemic attack with respect to etiologic subtypes*. Stroke 2007; 38: 3225-329.

12. Arboix A, Cabeza N, García-Eroles L, Massons J, Oliveres M, Targa C, Balcells M. *Relevance of transient ischemic attack to early neurological recovery after nonlacunar ischemic stroke*. Cerebrovasc Dis 2004; 18: 304-11.

13. Arboix A, Martí-Vilalta JL. *Transient ischemic attacks in lacunar infarcts*. Cerebrovasc Dis 1991;1:20-24.

14. Donnan GA, Davis SM, Hill MD, Gladstone DJ. *Patients with transient ischemic attack or minor stroke should be admitted to hospital*. Stroke 2006; 37: 1137-138

15. Weimar C, Kraywinkel K, Rödl J, Hippe A, Harms L, Kloth A. *Etiology, duration and prognosis of transient ischemic attacks*. An analysis from the German Stroke Data Bank. Arch Neurol 2002; 59:1584-588.

16. Ictus. *Guía de Práctica Clínica 2005. Pla Director de la Malaltia Vascular Cerebral*. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. 1ª edición. Barcelona, octubre de 2005.

17. Daffertshofer M, Mielke O, Pullwitt A, Felsenstein M, Hennericci M. *Transient ischemic attacks are more than "ministrokes"*. Stroke 2004;35:2453-458.

18. Flemming KD, Brown RD, Petty GW, Huston III J, Kallmes DF, Piepgras DG. *Evaluation and management of transient ischemic attack and minor cerebral infarction*. Mayo Clin Proc 2004;79:1071-086.

19. Hill MD, Yiannakoulis N, Jeerakathil T, Tu JV, Svenson LW, Schopflocher DP. *The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack. A population-based study*. Neurology 2004;62:2015-020.

20. Lovett JK, Dennis MS, Sandercock PAG, Bamford J, Warlow CP, Rothwell PM. *Very early risk of stroke after a first transient ischemic attack*. Stroke 2003; 34:e138-e142.

21. García-Moncó JC, Marrodan A, Fonca Beti N, Gomez Beldarrain M. *Stroke and transient ischemic attack-mimicking conditions: a prospective analysis of risk factors and clinical profiles at a general hospital*. Neurología 2002; 17: 355-360.

22. Álvarez-Sabín J, Mostacero E, Molina C, Moltó JM, en representación del Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. *Guía para la utilización de los métodos y técnicas diagnósticas en el ictus*. Neurología 2002;17(supl 3):13-29.

23. Moncayo J, de Freitas GR, Bogousslavsky J, Altieri M, van Melle G. *Do transient ischemic attacks have a neuroprotective effect?*. Neurology 2000; 54: 2089-094.

24. Kirino T. *Ischemic tolerance*. J Cereb Blood Flow Metab 2002; 22: 1283-296.

25. Castillo J, Moro MA, Blanco M, Leira R, Serena J, Lizasoain I, Dávalos A. *The release of tumor necrosis factor-alpha is associated with ischemic tolerance in human stroke*. Ann Neurol 2003; 54: 811-19.

26. Martí-Vilalta JL, Arboix A. *The Barcelona Stroke Registry*. Eur Neurol 1999; 41: 135-142.

27. Arboix A, Alvarez-Sabín J, Soler L en nombre del Comité de Redacción ad hoc del Grupo de estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. *Ictus. Clasificación y criterios diagnósticos*. Neurología 1998; 13 (supl 3): 3-10.

# Guía de Actuación en la Práctica Clínica **2009**



Hospital Universitari del Sagrat Cor.  
Barcelona. Octava Edición