

REVISIONES TERAPÉUTICAS

Bloque 1: cardiovascular

Moderador:

A. Fornos Garrigós

Médico de familia. EAP Aldaia, Valencia. Grupo de Trabajo de Dislipemias de semFYC. Coordinador del Grupo de Trabajo de Cardiovascular de la SVMFIC.

Ponentes:

M.M. Domingo Teixidor

Médico de familia. ABS Sant Roc. Badalona. Grupo de Malalties del Cor de la CAMFiC. Grupo de Enfermedades Cardiovasculares de la CAMFiC.

F. Álvarez Guisasaola

Médico de familia. Centro de Salud La Calzada. Gijón (Asturias). Coordinador del Grupo de Trabajo de Diabetes de semFYC.

L. Carrillo Fernández

Médico de familia. Centro de Salud Acentejo. Santa Cruz de Tenerife. Coordinadora del Grupo de Trabajo de Nutrición y Alimentación de semFYC.

F. Lago Deibe

Médico de familia. Centro de Salud de Sandoma, Vigo. Coordinador de la Unidad Docente de MFyC de Vigo. Grupo de Trabajo de Lípidos de AGAMFEC y de semFYC.

Indicaciones y uso clínico de los betabloqueantes en la IC

M.M. Domingo Teixidor

Los betabloqueantes constituyen junto con los diuréticos e IECA el tratamiento de base de todo paciente con IC sistólica. En los últimos años han sido muchos los estudios que avalan la indicación de estos fármacos para disminuir la morbimortalidad de estos pacientes y mejorar su calidad de vida. Sin embargo, no todos los betabloqueantes son útiles en el tratamiento de la IC (no hay efecto de clase) y en la actualidad solo están aprobados con esta indicación carvedilol, bisoprolol, nebivolol y metoprolol. En IC diastólica, por su efecto bradizarizante, hipotensor y antiarrítmico son fármacos que también tienen un papel importante, sobretodo si la IC se asocia a comorbilidades como la cardiopatía isquémica o la hipertensión arterial. Dos estudios publicados en el año 2005 han ayudado a responder dos de las muchas preguntas que quedan por responder dentro del tratamiento de la IC con betabloqueantes:

1. ¿Son seguros en pacientes grandes, teniendo en cuenta que los estudios publicados hasta ahora con estos fármacos se han hecho en poblaciones más jóvenes (< 65 a) muy alejadas de las que nos encontramos en las consultas de Atención Primaria? El estudio SENIORS, especialmente diseñado para este tipo de pacientes (> de 70a) concluye que se pueden dar con seguridad y además con efectos beneficiosos.

2. ¿Qué es mejor iniciar el tratamiento con IECA y después betabloqueante o al revés, empezar por betabloqueante y después IECA? Esta pregunta que inicialmente puede parecer superficial, tiene su importancia ya que habitualmente el fármaco de inicio del tratamiento es el único que habitualmente llega a las dosis objetivo mientras que el segundo fármaco se titula a dosis subóptimas al aparece efectos secundarios (principalmente hipotensión sintomática). El estudio CIBIS III concluye que no existen diferencias entre ambas opciones.

¿Son los nuevos análogos basales, las insulinas ideales en el tratamiento de la diabetes tipo 2?

F. Álvarez Guisasaola

En los últimos años hemos presenciado la aparición de nuevas insulinas que han irrumpido con fuerza en el mercado y la desaparición de algunas insulinas y de determinadas presentaciones farmacéuticas de otras. Entre dichas novedades se encuentran los análogos de insulina de acción lenta o prolongada («long-acting»), también denominados análogos basales de insulina (insulina Glargina e insulina Detemir).

Los análogos basales de insulina se derivan de la modificación en la secuencia de aminoácidos de la insulina humana que provoca una duración de acción más prolongada y un efecto hipoglucemiante más constante que el de la insulina NPH. En la tabla 1 se aprecian las características de los análogos basales y la insulina NPH¹.

Insulina Glargina tiene una duración de acción entre 20 y 24 horas lo que permite su administración en una dosis única diaria. Insulina detemir tiene una menor duración entre 12 y 20 horas por lo que pudiera ser preciso administrarla en dos inyecciones al día. Insulina NPH dada su duración de acción puede también requerir dos inyecciones al día.

Bases del tratamiento de la diabetes tipo 2

En las directrices actuales del tratamiento de la diabetes tipo 2, el tratamiento pretende dos objetivos, por un lado aumentar la sensibilidad a la insulina mediante fármacos orales (metformina habitualmente) y en segundo lugar suplir la disfunción de la célula beta bien mediante estimulantes de la secreción de insulina (secretagogos) o con la administración de insulina exógena. Las recientes recomendaciones de la IDF (2005)² y del Consenso ADA-EASD (2006)³ plantean una estrategia terapéutica que sigue manteniendo la idea de la terapia escalonada, de manera que iniciamos el tratamiento con dieta y ejercicio, si se mantiene el mal con-

TABLA 1
Características de los análogos basales y la insulina NPH

Tipo de insulina	Nombre comercial	Inicio de acción	Acción máxima	Duración
NPH (isófana)	Humulina NPH® (vial, pluma)			
	Insulatard® (vial, pluma)	2-4 horas	4-10 horas	12-18 horas
Glargina*	Lantus® (vial y plumas)	1-2 horas	4-5 horas (sin pico apreciable)	20-24 horas
Detemir*	Levemir® (pluma)	1-2 horas	6-8 horas (sin pico apreciable)	12-20 horas

*Análogos de insulina

trol se inicia un fármaco oral (Metformina), si se produce mal control se añade un fármaco complementario (secretagogo o glitazona) y cuando se mantiene el mal control con terapia combinada con fármacos orales se añadiría insulina, manteniendo el tratamiento con metformina.

Esta estrategia ya conocida previamente establece que deberíamos asociar una insulina basal habitualmente nocturna al tratamiento oral, pero ¿cuál es la insulina de elección en los pacientes con diabetes tipo 2? ¿Debemos seguir utilizando la insulina NPH o por el contrario los nuevos análogos basales ofrecen ventajas inequívocas que inducen a escogerlos como insulina de elección?

El objetivo de la insulinización en la diabetes tipo 2 pretende fundamentalmente suprimir la producción hepática de glucosa que se produce especialmente durante los periodos de ayuno, aunque probablemente durante las 24 horas, en los diabéticos tipo 2.

Tanto la insulina NPH como los análogos basales basan su efecto fundamental en dicha supresión, fenómeno que ocurre especialmente, pero no exclusivamente, durante el periodo nocturno. De ahí, la estrategia de administrar clásicamente insulina NPH en el momento de acostarse, con lo que se frena la producción hepática de glucosa nocturna y se mantiene un adecuado control metabólico.

La aparición de nuevas insulinas con perfil adecuado para el mismo uso ha planteado diversas cuestiones que intentaremos responder:

- Desde el punto de vista del control metabólico ¿cómo se comportan?
- ¿Ofrecen ventajas sobre NPH?
- ¿Cuál es el perfil ideal de una insulina basal?

Empecemos contestando la última de las cuestiones. Entre las necesidades o exigencias para una buena insulina basal y su uso en terapia combinada en diabetes tipo 2 estarían:

- No presentar picos en su perfil y mínima variabilidad.
- Administración una vez al día
- Duración prolongada.
- Suficiente insulina basal para suprimir la lipólisis y la producción hepática de glucosa (nocturna y diurna).
- Que sea capaz de normalizar la glucemia basal en ayunas.
- Adecuada reproducibilidad día a día
- Menor número posible de hipoglucemias
- Menor ganancia de peso posible.
- Adecuado control metabólico.
- Buena aceptabilidad por los pacientes.

Parece que los nuevos análogos intentarían conseguir este perfil, pero ¿realmente consiguen mejorar respecto a insulina NPH estas premisas?⁴:

1. Control Metabólico: Las evidencias actuales tanto en estudios con glargina como con detemir permiten afirmar que se consigue un control metabólico (medido mediante HbA1c) similar al obtenido cuando se comparan con NPH.
2. Perfil: comparadas con NPH tanto insulina detemir como glargina presentan un perfil plano sin picos de absorción, escasa variabilidad y buena reproducibilidad. Glargina, sin embargo permite su administración en una única dosis al día mientras que detemir puede precisar dos administraciones si se precisa mantener insulinemia adecuada las 24 horas. Es importante recordar que en base al perfil de todas ellas cuando se incrementa la dosis nocturna de las mismas pueden aparecer hipoglucemias por lo que al alcanzar dosis moderadas (en torno a 30 UI) es preciso repartir la dosis a dos administraciones para la NPH, no ocurriendo así para glargina dado su perfil cinético.
3. En los estudios que han comparado tanto glargina como detemir frente a NPH se ha apreciado menor número de hipoglucemias, especialmente nocturnas, con los análogos basales y también menor ganancia de peso, aunque de menor relevancia clínica.

En base a estas premisas podría parecer que efectivamente existen algunas ventajas, aunque podrían interpretarse como básicamente marginales, de los análogos basales frente a NPH. Sin embargo, a pesar de estas ventajas los análogos no consiguen, al menos en los estudios publicados hasta el momento, superar a insulina NPH en uno de los objetivos básicos del tratamiento como es el control glucémico medido mediante niveles de HbA1c.

Los profesionales de Atención Primaria deben pues sobrepesar, siguiendo las recomendaciones de Haynes⁵ si con similares evidencias en resultados de control metabólico (con las ventajas ya comentadas), existen

otros condicionantes ligados a las circunstancias de los pacientes o a sus deseos, o también a las habilidades y miedos de los médicos de Atención Primaria, que favorezcan el uso de los nuevos análogos basales.

En esta presentación, expondremos los principales estudios realizados hasta la fecha con los nuevos análogos basales, sus ventajas e inconvenientes y plantearemos si debemos incorporarlos en nuestra práctica habitual. Con el fin de mejorar los resultados a largo plazo tanto del control metabólico como de la calidad de vida de nuestros pacientes afectados de diabetes tipo 2.

Bibliografía

1. Anónimo. Análogos de insulina. Butletí Groc.2006 Vol 19, nº 3, FICF.
2. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005.
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Colman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the study of diabetes. Diabetologia 2006.
4. Hirsch IB. Insulin analogues. N Engl Med J. 2005;352:174-83.
5. Haynes B et al. Putting evidence into practice. BMJ. 1998;317:273-6.

Farmacología de la obesidad: revisión de productos aceptados y otros existentes en el mercado

L. Carrillo Fernández

Introducción

La obesidad es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en el mundo. En España el 54,7% de la población tiene exceso de peso, (15,5% obesidad, 39,2% sobrepeso). Ambas situaciones se han relacionado con numerosas enfermedades crónicas y con un aumento de mortalidad por enfermedad cardiovascular. La Medicina de Familia tiene un destacado papel en su abordaje, seguimiento y control. Los recursos disponibles hasta ahora para su tratamiento han sido escasos.

Diagnóstico y clasificación

La obesidad se define como un exceso de grasa corporal. El parámetro utilizado más universalmente para su diagnóstico y clasificación es el IMC (tabla 1).

Numerosos estudios han demostrado que los riesgos para la salud dependen de la distribución de la grasa corporal (tabla 2), específicamente del

TABLA 1 Criterios SEEDO 2000 para tipificación de la obesidad en función del índice de masa corporal

Valor del IMC (Kg/m2)	Tipificación
< 18,5	Delgadez
18,25-24,9	Normopeso
25-26,9	Sobrepeso
27-29,9	Pre-obesidad
30-34,9	Obesidad grado I
35-39,9	Obesidad grado II
40-49,9	Obesidad grado III (obesidad mórbida)
> 50	Obesidad grado IV (obesidad extrema)

TABLA 2 Obesidad según la distribución de grasa corporal (circunferencia de la cintura)

Circunferencia Cintura		
Hombres	≥ 95 cm	> 102 cm
Mujeres	≥ 82 cm	> 90

acumulo perivisceral de grasa; por lo que la medición de la circunferencia abdominal (que correlaciona con la grasa perivisceral) ha cobrado especial interés en los últimos años.

Objetivos del tratamiento

1. Disminuir la masa grasa.
2. Mantener a largo plazo la reducción de peso conseguida.

Tratamiento

La modificación de hábitos alimentarios erróneos continúa siendo el eje central del tratamiento, pero su exitoso abordaje resulta muy difícil en la práctica y ha llevado a una sensación de fracaso continuo por parte de los profesionales y de los propios pacientes.

El tratamiento debe basarse en los siguientes escalones:

1. Tratamiento dietético
2. Actividad física
3. Educación nutricional
4. Modificación conductual
5. Fármacos
6. Cirugía

Tratamiento farmacológico de la obesidad

Las posibilidades farmacológicas para el tratamiento de la obesidad se centran en: alterar la ingesta energética, el gasto energético, o ambos.

Actualmente, sólo dos fármacos: orlistat, y sibutramina, han demostrado eficacia y seguridad como tratamiento coadyuvante a los cambios en la alimentación y ejercicio físico, consiguiendo en general que la pérdida de peso sea alcanzable, y más fácil de mantener. En este momento, son los únicos fármacos con indicación para el tratamiento de la obesidad, en España. Hasta el momento actual, no se han publicado EC destinados a evaluar la eficacia del tratamiento farmacológico en términos de morbi-mortalidad cardiovascular.

Las indicaciones de tratamiento farmacológico son:

1. Obesidad: en pacientes con un IMC superior a 30 kg/m².
2. Sobrepeso: en pacientes con un IMC entre 28-30 kg/m², con factores de riesgo asociados a la obesidad, como diabetes mellitus tipo 2 o dislipemia.

El tratamiento farmacológico, deberá estar asociado a un programa terapéutico integral para la pérdida de peso, bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de la obesidad. Este programa deberá incluir cambios de los hábitos alimentarios e incrementos de la actividad física, con especial atención a la posibilidad de recuperar el peso perdido al suspender el fármaco.

Orlistat (Xenical®, cápsulas de 120 mg)

El orlistat es un inhibidor potente y específico de las lipasas gástricas y pancreáticas, enzimas encargadas de la hidrólisis de los triglicéridos. Actúa en la luz del tubo digestivo, impidiendo la formación de ácidos grasos y monoglicéridos, y la absorción de los mismos.

El orlistat puede reducir hasta un 30% la absorción de los lípidos contenidos en los alimentos, lo que puede suponer una reducción de la ingesta energética de 200-300 kilocalorías diarias. Un efecto añadido es que impide la absorción de vitaminas liposolubles A, D, E y K.

Prácticamente no se absorbe, y su eliminación es principalmente por las heces (97%).

Dosis diaria: 120 mg de 1 a 3 veces al día. Las cápsulas se deben tomar con las comidas o como máximo, una hora después de las mismas. Si no se toma una comida o ésta no tiene grasa, se deberá omitir la dosis de orlistat. No se aconseja aumentar esta dosis.

En mayo de 2005 la FDA aprobó el uso de orlistat en el tratamiento de la obesidad en adolescentes.

Los resultados de los EC muestran que añadiendo orlistat a una dieta hipocalórica, se consigue una reducción de entre 3-4 Kg más que con dieta sólo durante el primer año, y que la ganancia ponderal durante el 2º año es de 2 Kg menos que los controles.

Duración del tratamiento: El tratamiento deberá suspenderse si el paciente no ha perdido más del 5% del peso a las 12 semanas. El estudio a más largo plazo realizado fue a 4 años.

Efectos secundarios: Las reacciones adversas más frecuentes son de naturaleza gastrointestinal (5% de los pacientes). Suelen ser transitorias, duran aproximadamente una semana. En el 8,8% de los pacientes obligan a suspender el tratamiento.

La frecuencia de los síntomas es mayor en caso de dietas ricas en grasas, y se reducen tras el uso prolongado del fármaco.

Las más frecuentes: Dolor abdominal, esteatorrea, diarrea y flatulencia, y con menor frecuencia náuseas y vómitos. Otros: cefalea, mareo y ansiedad.

Sibutramina (Reductil®)

La sibutramina es un anorexígeno (supresor del apetito), que se comporta como profármaco.

Es un inhibidor específico de la recaptación de noradrenalina y serotonina. No afecta a la liberación presináptica de dichos neurotransmisores ni inhibe su metabolismo. Tampoco actúa sobre los receptores de dichos compuestos.

Estructuralmente relacionado con las anfetaminas ejerce una acción anorexígena a nivel central, produciendo una menor ingesta energética por aumento de la saciedad y disminución del apetito. Paralelamente produce un incremento en la termogénesis, aumentando entre un 3-5% el gasto energético, que también parece contribuir a la pérdida de peso. Se han descrito efectos beneficiosos sobre los niveles de glucosa y lípidos séricos, con disminuciones del 0,6% de la A1C y del 9-21% de triglicéridos, y aumentos del 12-22% del HDL colesterol.

Dosis: El tratamiento se iniciará con 10 mg vía oral cada 24 horas. Las cápsulas deberán ingerirse con un vaso de agua, y generalmente por las mañanas. Pueden administrarse con o sin alimentos.

Si los pacientes no responden bien al tratamiento (pérdidas inferiores a 2 kg en 4 semanas), podrá administrarse 15 mg/24 horas, si el paciente los tolera.

El tratamiento deberá suspenderse en aquellos pacientes que pierdan menos del 5% del peso inicial tras 3 meses de tratamiento o cuyo peso se establezca en menos del 5% del peso inicial. Si el paciente recupera 3 kg tras el tratamiento, no se deberá reiniciar.

Efectos secundarios: La mayoría aparecen en las 4 primeras semanas de iniciado el tratamiento, y son más habituales en pacientes que no responden bien. Los más frecuentes son: anorexia, estreñimiento, sequedad de boca, náuseas, y cefaleas.

Es frecuente la aparición de taquicardia e hipertensión arterial tanto en individuos normotensos como hipertensos. Suele aparecer en las primeras 4-12 semanas, y cuando sean significativas, se debe interrumpir el tratamiento. Puede aparecer también vasodilatación y sofocos.

Otros fármacos y productos utilizados

- **Fluoxetina.** Es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. Aunque carece de indicación aprobada en España para el tratamiento de obesidad (Sí para la bulimia), ha sido utilizada, a dosis más altas de las utilizadas para la depresión: 60 mg/día. La mayoría de los estudios publicados incluían una intervención dietética. La pérdida de peso es moderada a los 6 y 12 meses. No hay estudios a largo plazo.

- **Sertralina.** La revisión sólo ha recogido un pequeño estudio publicado, con resultados no apropiados para generalizar recomendaciones.

- **Bupropion.** Pocos ensayos, con resultados modestos para la pérdida de peso a los 6 meses o un año.

- **Topiramato.** En función de la escasez de datos publicados, no se pueden hacer recomendaciones.

- **Ácido linoleico conjugado (CLA).** Se trata de derivados conjugados del ácido linoleico que se producen de forma natural por la acción de una bacteria en el rumen de animales rumiantes. Existen diferentes muestras del efecto beneficioso del CLA sobre el cáncer, función inmunológica, y aterosclerosis. Se han utilizado preparados sintéticos de CLA con mezclas de diferentes isómeros para medir su efecto sobre el metabolismo energético, la ingesta calórica de la dieta y la composición corporal. Parece que la forma más activa sobre el metabolismo energético es la t10c12. La fuente más importante de CLA en la alimentación humana es la carne de rumiantes, como el buey o el cordero, y los productos lácteos producidos por estos animales, como la leche o el queso.

- **Chitosán:** No existe evidencias que demuestren su eficacia y seguridad en el tratamiento de la obesidad.

- *Té verde*: Actualmente se está estudiando el efecto de la epicatechin gallate (ECG), y epigallocatechin gallate (CGCG), sustancias presentes en el té verde, sobre el metabolismo de las grasas, y específicamente en la modificación (reducción) del depósito de grasa a nivel visceral.

Nuevos fármacos

- *Rimonabant*. Próximo a comercializarse, es el primero de una nueva familia de fármacos que bloquean selectivamente los receptores cannabinoides, reduciendo el peso corporal, y mejorando otros factores de riesgo cardiovascular. Se han descrito dos tipos de receptores cannabinoides (CB1 y CB2). La mayor concentración de receptores CB1 se localiza en algunas áreas del cerebro, y a nivel periférico en el tejido adiposo, músculo e hígado. La sobre activación del sistema endocannabinoide tiene efectos sobre el cerebro, produciendo un aumento de la ingesta, a nivel de los adipositos, aumentando la lipogénesis, y es responsable fundamentalmente de la obesidad abdominal, y a nivel de la célula beta pancreática, produce un aumento de la secreción de insulina. Los ensayos en fase III publicados, y sobre todo el RIO-North América de dos años de tratamiento sugieren que rimonabant es una innovadora y prometedora herramienta en el tratamiento a largo plazo de la obesidad y de los factores de riesgo cardiovascular asociados a los pacientes con obesidad abdominal.

- En la actualidad están en estudio otros antagonistas de receptores endocannabinoides CB1, de acciones similares a rimonabant: SR147778; AM251

Resumen

- Actualmente disponemos de escasos recursos terapéuticos eficaces y seguros para el abordaje farmacológico de la obesidad.
- El tratamiento farmacológico NO debe sustituir la intervención dietética, ejercicio físico y apoyo motivacional.
- Hasta el momento, NO han sido publicados EC que evalúen la eficacia del tratamiento farmacológico en términos de morbi-mortalidad.
- Hay que valorar cuidadosamente la indicación y el seguimiento, fundamentalmente la aparición de efectos secundarios.
- Dada la posibilidad de fracaso terapéutico, si no se consigue el efecto deseado en 4-6 semanas, nos debemos plantear una re-evaluación y probable retirada del fármaco.
- Debemos permanecer atentos a la aparición de nuevos fármacos, y de las posibilidades terapéuticas que nos ofrezcan.

Tratamiento combinado de las dislipemias. Cuando darlo y cuando no darlo

F. Lago Deibe

El tratamiento combinado en pacientes con dislipemia no está tan estandarizado como en pacientes con hipertensión o con diabetes. Hay varias razones que lo justifican¹:

- La gran potencia de las estatinas permite alcanzar el objetivo terapéutico de cLDL con monoterapia en muchos casos.
- Existen dudas sobre la seguridad del tratamiento combinado, especialmente con estatinas y fibratos.
- La mala tolerancia de las resinas y la inexistencia en España de ácido nicotínico comercializado.
- La ausencia de estudios que hayan medido la reducción de eventos cardiovasculares con cualquier combinación de fármacos.

En el momento actual las estatinas son el tratamiento de elección para los pacientes con hipercolesterolemia y también con dislipemias mixtas cuando predomina la elevación de colesterol, ya que han demostrado en multitud de estudios, tanto en prevención primaria (PP) como secundaria (PS) cardiovascular, que pueden reducir los eventos coronarios, en algunos casos los cerebrovasculares, mejorar la claudicación intermitente, reducir la mortalidad coronaria y, en algunos estudios, la mortalidad total². Por ello cualquier tratamiento combinado debe contar con una estatina asociada a un segundo fármaco.

En el momento actual podemos concretar las indicaciones del tratamiento combinado a los siguientes casos (*no citamos el ácido nicotínico porque no está comercializado en España*)^{1,3,4}:

Pacientes con hipercolesterolemia^{1,3,4}

En PS, en PP con riesgo cardiovascular (RCV) alto o con hipercolesterolemia familiar que no alcanzan el objetivo terapéutico de cLDL con dosis plenas de estatinas; o bien en aquellos que no toleran dosis altas por lo que deben recibir dosis medias o bajas en combinación con otro fármaco. Los fármacos a combinar pueden ser resinas de intercambio o ezetimiba.

Estatinas y resinas

La asociación de resinas produce un incremento adicional de un 20-30% en la reducción de cLDL lograda con la estatina, describiéndose descensos de hasta un 60% con la combinación³. La dosis a emplear de resina debe ser baja o moderada (equivalente a 8-16 g/día de colestiramina, 5-10 g/día de colestipol), para potenciar el efecto de la estatina, ya que con dosis mayores la reducción adicional es pequeña y empeora la tolerancia, llegando a presentar efectos secundarios hasta el 60% de los pacientes⁵. La potenciación del efecto hace posible utilizar dosis moderadas de la estatina. Los principales problemas de la asociación son la mala tolerancia digestiva, aunque a dosis bajas o moderadas de resinas es mejor, la posibilidad de que se eleven ligeramente los triglicéridos, así como las interacciones con múltiples fármacos (digoxina, tiroxina, tiacidas, betabloqueantes, solicitados, hierro, anticoagulantes orales...)^{1,2}. Se recomienda tomar la estatina al acostarse y las resinas en cada comida¹.

Estatinas y ezetimiba⁶

Ezetimiba es un inhibidor selectivo de la absorción de colesterol. Tiene un efecto sinérgico cuando se asocia con estatinas, describiéndose descensos de hasta un 60% con la combinación. La dosis estándar es de 10 mg, logrando una reducción adicional del 15-20% en el cLDL sobre la lograda con la estatina en monoterapia. Se puede administrar en cualquier momento del día y su tolerancia es buena. Se describe una mayor toxicidad hepática con la combinación respecto al uso aislado de estatinas (1,4% frente a 0,4%). No hay seguridad sobre su uso en niños. No precisa ajuste de dosis en ancianos ni en insuficiencia renal, pero si en la insuficiencia hepática moderada-grave. Su asociación con estatinas se tolera mejor que con resinas, aunque es bastante más cara. En EEUU se ha comercializado un comprimido con esta asociación mejorando el coste-efectividad respecto al uso de ambos fármacos por separado⁷. Hay tres estudios en marcha que medirán resultados intermedios y eventos clínicos (SEAS, SHARP y ENHANCE)⁶.

Pacientes con dislipemia mixta

En PS, en PP con riesgo cardiovascular (RCV) alto o con hiperlipidemia familiar combinada, que no alcanzan el objetivo terapéutico de cLDL o, en aquellos que si lo alcanzan pero mantienen cHDL bajo (< 40 mg/dl) o triglicéridos elevados (> 500 mg/dl)⁸. La asociación más recomendable es estatinas con fibratos.

Ambos fármacos, por separado, han demostrado que pueden reducir la aparición de eventos coronarios. Su combinación logra reducciones de cLDL de la misma magnitud que en la combinación con resinas (hasta un 50%) pero la tolerancia es mejor, se eleva más el cHDL (hasta un 23%) y se reducen los triglicéridos (hasta un 62%)^{1,9}.

El principal problema de la asociación es que se potencia la toxicidad muscular, especialmente descrita cuando se usa gemfibrozilo fármaco que inhibe de manera potente la glucuronidación, una vía de eliminación metabólica de estatinas, efecto que produce en mucho menor grado el fenofibrato, fármaco que se ha mostrado mucho más seguro al combinarlo con estatinas⁴. Hay estudios con todas las estatinas comercializadas en España, con buena tolerancia en general⁹.

Una revisión de 36 estudios encontró una prevalencia de miopatía en un 0,12%, siendo los factores de riesgo más importantes: añosidad, sexo femenino, enfermedad renal o hepática, diabetes, hipotirodismo, debilidad, cirugía, traumatismo, consumo excesivo de alcohol y ejercicio físico intenso¹⁰. Hay un estudio de seguridad en 7.300 personas/año que calculó una incidencia de rabdomiólisis en 5,98 casos/10.000 personas/año con un número necesario de personas a tratar para un caso de rabdomiólisis de 1.672 para atorvastatina, simvastatina y pravastatina¹¹, siendo mayor el riesgo en diabéticos y mayores de 65 años.

El riesgo para la elevación de transaminasas aumenta ligeramente un 0,1% respecto al tratamiento aislado¹². Hay experiencia en el seguimiento de 500 pacientes tratados con simvastatina y fenofibrato durante 10 años, con la presencia de solo tres casos de hipertransaminasemia⁹.

Para utilizar este tratamiento combinado y minimizar el riesgo de sus efectos secundarios debemos adoptar una serie de precauciones^{1,9}:

- Las funciones renales, hepáticas y tiroideas deben ser normales.
- Hay que vigilar las interacciones farmacológicas, especialmente las que afectan a los citocromos P450 3A4 (lovastatina, simvastatina, atorvastatina) y 2C9 (fluvastatina).
- Extremar la vigilancia clínica (enseñar al paciente a reconocer los síntomas y signos de miopatía) y analítica de la toxicidad muscular (controlar CPK antes del tratamiento y después según clínica) y hepática. (transaminasas basales, a las 6 semanas y después cada 3 meses). Suspender o no administrar si CPK basal > 10 veces y si transaminasas > 3 veces el límite superior de la normalidad.
- Moderar la actividad física (evitar el ejercicio físico violento).
- Suspender temporalmente los fármacos en enfermedades agudas con riesgo de destrucción muscular (fiebre elevada, intervenciones quirúrgicas, traumatismos).
- Comenzar con dosis bajas de estatinas (25% de la dosis máxima permitida) y de fibratos, incrementándolas poco a poco.
- Evitar gemfibrozilo. Usar como elección fenofibrato, como alternativa, ciprofibrato o bezafibrato.
- Usar de preferencia pravastatina (no usa la vía de los citocromos y tiene una baja unión a la albúmina), como alternativa simvastatina o fluvastatina.
- Los fibratos deben darse por la mañana y la estatina por la noche para minimizar la interacción del pico de dosis. Una pauta alternativa es dar los fármacos a días alternos, aunque hay pocos estudios que hayan probado su efectividad.

Tras suspenderse el estudio LDS, que empleaba cerivastatina, solo queda en marcha el ACCORD que estudia, en 5800 pacientes, la combinación de Fenofibrato (160 mg) y simvastatina (20-80 mg) con la hipótesis de que, después de reducir el cLDL, la ulterior elevación de cHDL logra una reducción adicional de eventos cardiovasculares. Los resultados se tendrán para el año 2008¹⁰.

Pacientes con hipertrigliceridemia

La elevación de triglicéridos responde muy bien a la dieta pobre en grasas saturadas, alcohol y azúcares refinados, con restricción calórica, alcanzando descensos de hasta un 50%. Los fibratos logran reducciones porcentuales muy importantes (hasta el 55%), por lo que el tratamiento combinado es pocas veces necesario¹³. El uso de ácidos grasos omega 3 en los fenotipos IV logra reducciones del 40%, pudiendo combinarse con estatinas, en los fenotipos IIb y III, lográndose una reducción adicional del 25% aunque la experiencia clínica es escasa¹⁴.

Bibliografía

1. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Circulation. 2002;106:3143-421.
2. Lago Deibe F, Blasco Valle M, Lapetra Peralta J. Evidencias en el tratamiento de las dislipemias. [Consultado el 31-07-04]. Disponible en <http://www.cap-semfyc.com/fCap.php?VmVylHVuYSBhY3R1YWxpemFjafNu&NTc%3D>
3. Denke M. Coadministration of multidrug therapy to achieve lipid goals. JAOA. 2004;104 suppl 7:S17-S22.
4. Davidson M. Combination therapy for dyslipidemia: safety and regulatory considerations. Am J Cardiol. 2002;90 suppl: 50K-60K.
5. Sprecher D, Abrams J, Allen J, Keane W, Chrysant S, Gingsberg H et al. Low-dose combined therapy with fluvastatin and cholestiramine in hyperlipidemic patients. Ann Intern Med. 1994;120:537-43.
6. Lago Deibe F. Ezetimibe. FMC. 2005;12:554-65.
7. Goldman-Levine J, Bohlman L. Ezetimibe/simvastatin (Vytorin) for hypercholesterolemia. Am Fam Physician. 2005;72:2081-2.
8. Jacobson TA, Zimmerman FH. Fibrates combination with statins in the management of dyslipidemia. J Clin Hypertens. 2006;8:42-3.
9. Wierzbicki A, Mikhailidis D, Wray R, Schachter M, Cramp R, Simpson W et al. Statin-fibrate combination therapy for hyperlipidaemia: a review. Cur Med Res Opin. 2003;19:155-68.
10. Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. Am Pharmacother. 2001;35:908-17.
11. Gram D, Staffa J, Satin D, Andrade S, Schetch S, Grenada L et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. JAMA. 2004;292:2585-90.
12. Comparison of combined statin-fibrate treatment to monotherapy in patients with mixed hyperlipidemia. Kardiol Pol. 2004;60:567-77.
13. Lago Deibe F. Hipertrigliceridemia. FMC. 2004;11:454-67.
14. Anónimo. Ácidos grasos poliinsaturados omega-3 para tratar la hipertrigliceridemia. Medical Letter (ed esp). 2005;XXVII:97-8.

Bloque 2: fármacos y nuevas indicaciones

Moderador:

A. Bayón Rueda

Médico de familia. Centro de Salud Trinitat, Valencia. Grupo del Medicamento de la SVMFIC.

Ponentes:

F. Souto Mata

Médico adjunto de la base medicalizada de Pontevedra de la FPUS 061 Galicia. Coordinador del grupo de Urgencias de la AGAMFEC.

M. Cid Sueiro

Médico de familia. Unidad de Atención Primaria de Teis, Vigo. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de semFYC.

A. Alonso Babarro

Médico de familia. ESAD Área 5. Madrid. Coordinador del Grupo de Trabajo de Cuidados Paliativos de semFYC.

A. Valeria Tocoian

Médico de familia, Residente en Farmacología clínica. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

C. Rodríguez Moreno

Médico especialista en Farmacología Clínica. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

Fibrinólisis extrahospitalaria. Manejo del SCACEST

F. Souto Mata

C. Bibiano Guillén

Introducción

La enfermedad cardiovascular es responsable, en Europa, de un 40% del conjunto de las muertes de las personas menores de 75 años. La mortalidad global del infarto de miocardio es del 30-40%, y se estima que en torno al 28% de los fallecimientos suceden durante la primera hora de evolución del mismo.

La incidencia anual de infarto en España se encuentra en torno a 1/1000, con una tasa mayor en varones que en mujeres.

Asimismo, las enfermedades cardiovasculares constituyen el principal motivo de ingreso hospitalario (12,4%), habiéndose multiplicado por 2,5 en la década de los 90. A su elevada incidencia y mortalidad se añade su carácter crónico lo que provoca un enorme impacto: aparición de continuos episodios, pérdida de calidad y esperanza de vida, falta de independencia y elevados costes económicos. Así se ha estimado que los costes directos por cardiopatía en nuestra comunidad ascendieron a 48 millones de euros en el año 2003 y el coste total fue de 124 millones de euros. Se calcula que tan solo el 61% de infartos reciben asistencia Hospitalaria, mientras que algo más de un tercio mueren antes de llegar al Hospital. Desde la década de los 80 la mortalidad por infarto agudo de miocardio (IAM) tiende a disminuir, lo que se explica por la concurrencia de diversos factores (medidas de prevención primaria, el uso de nuevos tratamientos en la prevención secundaria, la implantación de las unidades coronarias y, especialmente, el tratamiento de reperfusión coronaria).

¿Por qué?

Son útiles las terapias de reperfusión debido a que una respuesta precoz en el contexto del SCACEST hacen disminuir la mortalidad global, ya que el descenso observado en la mortalidad global se debe fundamentalmente al aumento de la supervivencia de los pacientes que han conseguido llegar a un hospital (en España la mortalidad hospitalaria por infarto agudo de miocardio se sitúa en la actualidad en torno a un 10% en la fase aguda y un 11,5% a los 28 días), y representan el menor porcentaje de los fallecidos por infarto.

Aproximadamente 2/3 de los fallecimientos suceden antes de que el paciente llegue al hospital, proporción que es aún mayor en el grupo de pa-

cientes jóvenes. La mayor parte de las muertes extrahospitalarias se deben a arritmias en el seno de la isquemia coronaria aguda por trombosis, y se hace necesaria una respuesta precoz.

Es importante resaltar el papel de la reperfusión coronaria en la mejora del pronóstico de los pacientes con IAM puesto que la necrosis del tejido miocárdico ocurre principalmente durante los 30 a 90 minutos después de producirse la oclusión coronaria.

Disponemos de dos terapias eficaces de reperfusión epicárdica:

Reperfusión farmacológica. Fibrinólisis con el objetivo de realización:

- Puerta-aguja de 30 minutos.

Si la fibrinólisis se aplica precozmente, es posible incluso «abortar» el proceso de infarto, circunstancia más probable cuando el fibrinolítico se administra antes de que el paciente llegue al hospital y se ha observado que los agentes fibrinolíticos consiguen una mayor reducción de la mortalidad por SCACEST si son administrados únicamente dentro del intervalo de las doce primeras horas desde el inicio de los síntomas, aunque el beneficio es tanto mayor cuanto más precoz sea su administración.

Reperfusión percutánea. Angioplastia primaria, con el objetivo de realización:

- Puerta-balón de 90 minutos

Es sin duda más eficaz al lograr un porcentaje de reperfusión mayor pero su disponibilidad es más limitada.

¿Cuándo?

Los criterios de reperfusión son:

Dolor típico de > 20 minutos de duración con alguna de las siguientes posibilidades:

Elevación del ST > 2 mm en dos derivaciones precordiales adyacentes.

Elevación de al menos 1mm en derivaciones del ECG de cara inferior acompañado de:

Descenso del ST > 2 mm V1, V2 o V3 y V4

Elevación del ST de 1mm en aV1 y V6

BRHH nuevo o presumiblemente nuevo

Indicación de la fibrinólisis extrahospitalaria

SCACEST de < 2 horas de evolución y si la fibrinólisis hospitalaria se va a demorar más de 30 minutos o no posibilidades de ACTP primaria en < 90 minutos.

La Sociedad Española de Cardiología (SEC) recomienda realizar fibrinólisis extrahospitalaria cuando ésta se va a demorar más de 30 minutos en pacientes con síntomas de menos de dos horas de duración o si la demora va a ser mayor de 60 minutos en pacientes con una evolución de los síntomas en el intervalo de 2 a 6 horas.

Las ventajas y limitaciones de la fibrinólisis son:

Ventajas.

- Precocidad administración (Normalización Flujo ARI =↓ Mortalidad)
- Permeabilidad ARI (< 80%)/TIMI-3 (50-55%)

Limitaciones

- Persistencia lesión residual severa (75%)
- Recurrencia isquemia (20-30%)
- Reoclusión ARI (5-15%)
- Re-IAM (3-5%)
- Hemorragia mayor (2-3%) – Hemorragia Intracraneal (1,4%)
- Contraindicaciones a FBL. (30-40%)

Así, cuando este tratamiento se inicia en la primera hora, se estima que salvan 65 vidas por cada 1000 pacientes tratados, cifra que se reduce casi a la mitad (37 vidas salvadas por cada 1000 tratamientos) en el intervalo de la hora siguiente.

La reducción de la mortalidad es significativamente más alta en los pacientes tratados en el intervalo de las dos primeras horas (44%) que en los tratados más tarde (20%).

La administración de fibrinolíticos en el medio extrahospitalario es segura, y no conlleva una mayor tasa de complicaciones.

En la reciente conferencia de consenso del ILCOR (enero de 2005) se considera que la fibrinólisis extrahospitalaria, basada en un protocolo preestablecido, es un tratamiento seguro y recomendable para pacientes con infarto de miocardio con elevación de ST en ausencia de contraindicaciones.

En el mismo documento se explicita que los médicos cualificados para hacerlo deben administrar el tratamiento fibrinolítico tan pronto como sea posible.

¿Con qué?

En la actualidad existen varios agentes fibrinolíticos aprobados para su uso en el infarto agudo de miocardio: uroquinasa, estreptoquinasa, alteplasa (t-PA), anistreplasa (APSAC), reteplasa (rt-PA) y tenecteplasa (TNK-tPA).

La elección del fibrinolítico será basada en la facilidad de administración, coste económico y protocolos establecidos en cada institución sanitaria. La tenecteplasa es una variante de la alteplasa que conlleva, frente a ésta, una serie de ventajas:

- Menor incidencia de sangrados.
- Una administración más sencilla.
- Una eficacia similar.

La mayor facilidad de manejo se asocia con una menor incidencia de errores de administración

Su uso ajustado al peso del paciente reduce el riesgo de hemorragias y su administración en forma de dosis única y en un breve intervalo de tiempo (10 segundos) la convierten en una buena opción para la fibrinólisis prehospitalaria y en los servicios de Urgencias Hospitalarias.

Las dosis de tenecteplasa, son sencillas ya que la propia jeringa viene ajustada según peso del paciente.

Complicaciones de TNK

La hemorragia es la complicación más frecuente de la tenecteplasa.

Su uso se asocia con un riesgo de 0,93% de hemorragias intracerebrales y de un 26,43% de hemorragias no cerebrales (4,56% mayores y 21,76% menores). Un 4,25% de los pacientes requieren transfusión sanguínea

ACTP vs Fibrinólisis

Cada vez hay más evidencia que la ACTP primaria es el método más efectivo para la revascularización en el SCACEST.

- Restauración del flujo coronario (flujo TIMI-3:95%)
- Menor riesgo de reoclusión.
- Disminución de la mortalidad

Pero:

- Disponibilidad limitada de las salas de hemodinámica
- Necesidad de equipos entrenados.

Conclusiones

Es evidente que el tiempo es esencial en la limitación del tamaño del infarto y en la disminución de la mortalidad y las complicaciones.

La ACTP es, sin duda, más eficaz al lograr un porcentaje de reperfusión mayor, pero su disponibilidad está limitada debido a su compleja logística.

El papel fundamental del médico de AP para el diagnóstico-educación sanitaria y tto-alerta precoz del IAM

El papel importante de la fibrinólisis extrahospitalaria en los casos adecuados, sobre todo, en zonas alejadas de su centro de hemodinámica.

Según la zona de actuación, valorar el tratamiento de reperfusión miocárdica más adecuado, generalmente en contacto con hemodinamista de referencia para el uso de una estrategia (ACTP) o de otra (fibrinólisis)

Por tanto, es importante la valoración multidisciplinar del IAM, médico de familia, cardiólogo, hemodinamista, ucista...

Esta dinámica es la que utilizamos en Galicia actualmente, en el cual un paciente llega a atención primaria y el médico avisa al sistema de emergencia(o el propio paciente por medio del teléfono contacta con CCUS), el equipo de emergencias llega al paciente y, posteriormente, contacta con la sala de hemodinámica más cercana o con cardiólogo/ucista de referencia para valorar la terapia de reperfusión más adecuada

Corolario

La administración extrahospitalaria de fibrinólisis en los pacientes con SCACEST que no presenta contraindicaciones es SEGURA, FACTIBLE y RAZONABLE, con una clase IIa de evidencia, como resalta el estudio publicado en Jama del 2000, en el cual, dicho metaanálisis de 6.434 pacientes observa que hay una reducción de mortalidad hospitalaria por todas las causas de los pacientes tratados con fibrinólisis extrahospitalaria con respecto a los tratados con fibrinólisis hospitalaria.

¿Siguen siendo útiles los antiguos antibióticos? ¿Qué nos aportan los nuevos?

M. Cid Sueiro

Las enfermedades infecciosas, y entre ellas las del tracto respiratorio, constituyen los motivos de consulta más prevalentes en Atención Primaria y es en este medio donde se prescriben más antibióticos. Su uso indiscriminado y, en ocasiones, inapropiado se ha asociado con la aparición de resistencias bacterianas que los hacen ineficaces para el tratamiento de las infecciones aumentando su morbi-mortalidad tanto en el individuo como en la comunidad, constituyendo un problema de salud pública¹. Aunque existe consenso entre esta asociación, uso y aparición de resistencias, probablemente existan otros factores implicados, así y a pesar de llevar más de cincuenta años la penicilina en uso el *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) sigue siendo sensible a este antimicrobiano².

La aparición de resistencias frente a los antibióticos considerados de primera línea complica su elección, principalmente en las infecciones del tracto respiratorio donde ésta se realiza habitualmente de forma empírica. Entre los agentes causales más prevalentes están: el *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), causa más frecuente de infecciones adquiridas en la comunidad desde otitis media, sinusitis y reagudización de bronquitis crónica hasta meningitis y neumonías; *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), principal microorganismo implicado en reagudización de bronquitis crónica y *Moraxella catarrhalis*. *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) el más importante en faringoamigdalitis. De todos ellos el más preocupante es el neumococo, el más frecuentemente implicado y en el que se han observado mayores tasas de resistencia, principalmente a betalactámicos y macrólidos. *H. influenzae* y *M. catarrhalis* presentan un perfil de sensibilidad más constante.

Una revisión sobre resistencias

Penicilinas y betalactámicos

España es uno de los países europeos con mayores tasas de resistencia del neumococo a la penicilina³. Si bien estudios previos señalan cifras de hasta un 50,1% incluyendo cepas con susceptibilidad intermedia (I) y resistentes (R) (28,4% y 21,7%, respectivamente)⁴, actualmente se aprecia una tendencia a la baja 35,6% (26,4% I y 9,2% R, respectivamente)⁵ probablemente relacionada por un uso más racional de los antibióticos y tal vez por el uso de la vacuna antineumocócica. Al igual que macrólidos y fluoroquinolonas, se han descrito diferencias geográficas que también se han relacionado con diferencias en el uso (más en el sur que en el norte)⁶. Las aminopenicilinas penetran con facilidad en el tracto respiratorio alcanzando concentraciones terapéuticas y cepas de neumococo con sensibilidad intermedia responden satisfactoriamente al tratamiento con aminopenicilinas a dosis altas no observándose mayor morbi-mortalidad que aquellos infectados con cepas sensibles. Estudios in Vitro demuestran que la amoxicilina es la aminopenicilina más activa (4,7% I y 5,1% R)⁴ y que su asociación con ácido clavulánico (ac. clavulánico) no aumenta su actividad frente al neumococo (4,4% I y 5,1% R)⁴. Cefotaxima y ceftriaxona, son las cefalosporinas más activas.

Todas las cepas de *S. pyogenes* son sensibles a penicilinas (0% R)⁴. Con respecto al *H. influenzae* productor de betalactamasas, un 20,1% presenta resistencia a ampicilina⁶. La adición de ac. clavulánico recupera la sensibilidad de la amoxicilina. Proporcionan buena cobertura: amoxicilina-clavulánico, cefuroxima axetilo, azitromicina, claritromicina y ciprofloxacino⁶.

Macrólidos

Las resistencias a macrólidos han aumentado en los últimos diez años aunque con tendencia a estabilizarse.

A diferencia de los betalactámicos, el aumento de dosis no mejora su actividad frente a las cepas menos sensibles.

El porcentaje de cepas de *S. pneumoniae* no susceptible a eritromicina se cifra en un 27,7% (1,1% I y 26,6% R, respectivamente)⁵ con un mecanismo de resistencia predominante denominado fenotipo constitutivo que le confiere resistencia a todos los macrólidos, así las bacterias resistentes a eritromicina también lo son a claritromicina y azitromicina. Además, se ha observado que las resistencias a macrólidos predominan entre cepas no sensibles a penicilina, fenómeno de coresistencia, y esto podría estar relacionado con la presión ejercida por el consumo⁶.

En el caso del *S. pyogenes* se han informado cifras de resistencia del 24,3%⁶. El mecanismo de resistencia predominante es el denominado fe-

notipo M o de expulsión activa, que afecta a los macrólidos clásicos de 14 y 15 átomos de carbono siendo activos los de 16 (josamicina, espiramicina...) y las lincosamidas (clindamicina).

Fluoroquinolonas

En estudios recientes el porcentaje de *S. pneumoniae* resistente a ciprofloxacino se cifra en un 2,1% con tendencia a aumentar (de un 0,4% en el 2001 a un 3,9% en el 2003)⁵.

Las nuevas fluoroquinolonas (levofloxacino y moxifloxacino) son algo menos activas frente a *Pseudomonas aeruginosa* pero con un mejor perfil de actividad frente a bacterias Gram positivas incluyendo al neumococo penicilín-eritromicín resistente. Su actividad no se ve afectada por la producción de betalactamasas por lo que presentan buena actividad frente a *H. influenzae* y *M. Catarrhalis*⁷.

Aunque se han descrito varios mecanismos de resistencia del neumococo frente a las fluoroquinolonas⁸ el más importante descrito está mediado por mutaciones secuenciales en los genes que codifican su enzima diana, ADN girasa y topoisomerasa IV, de manera que una primera mutación en uno de los genes la haría menos sensible y una segunda mutación las haría resistentes⁹. Esto explicaría que, a diferencia de lo que ocurre con betalactámicos y macrólidos que desarrollan resistencias antes del inicio del tratamiento por adquisición de ADN exógeno, las resistencias a fluoroquinolonas se pueden desarrollar durante y después del tratamiento. Si bien los porcentajes actuales de resistencia del *S. pneumoniae* frente a levofloxacino son bajos (0,6% no susceptibles), se han documentado casos de resistencia y fracasos terapéuticos frente al neumococo durante el tratamiento con levofloxacino y ciprofloxacino¹⁰. Ho et al en un estudio caso-control identifica como posibles factores de riesgo que nos alertarían ante una mayor probabilidad de fracaso terapéutico a aquellos pacientes que viven en residencias, están hospitalizados, han recibido tratamiento previo con fluoroquinolonas y/o pacientes con EPOC, especialmente ancianos mayores de 65 años¹¹.

Una revisión sobre nuevos antibióticos en infecciones del tracto respiratorio

Ante la reciente comercialización de antibióticos nuevos para la Atención Primaria, evaluaremos Telitromicina y Cefditoreno pivoxilo mediante una revisión de las publicaciones de los últimos cinco años de los ensayos clínicos comparativos en pacientes adolescentes y adultos para aquellas indicaciones en las infecciones del tracto respiratorio para las cuales han sido aprobados. Búsqueda en MEDLINE.

Telitromicina

Pertenece a una nueva familia de antibacterianos «los ketólidos» estructuralmente relacionado con los macrólidos (derivado semisintético de la eritromicina A), con unas características diferenciales⁷:

- Activa frente a *S. pneumoniae* resistente a penicilina y eritromicina, esta última se explicaría por una unión más firme con el ribosoma bacteriano y menor capacidad de inducir resistencias por mecanismo de expulsión activa.
- De sensibilidad intermedia frente a *H. influenzae* productor de betalactamasas aunque más activo que los macrólidos clásicos (de ellos, azitromicina es la más activa).
- Frente a *S. pyogenes* resistente a eritromicina, penicilina G supera a telitromicina.
- Activa frente a bacterias atípicas e intracelulares

De los ensayos clínicos encontrados: En faringoamigdalitis, telitromicina no muestra superioridad frente a penicilina V y es similar a claritromicina en los resultados de eficacia clínica y erradicación bacteriológica. En la actualidad las resistencias de *S. pyogenes* a telitromicina se cifran en un 5,8%¹² por lo que debería reservarse su uso en esta indicación. Tanto en sinusitis, neumonía adquirida en la comunidad como en reagudización de bronquitis crónica los ratios en eficacia clínica y respuesta bacteriológica fueron similares respecto a los antibióticos comparados. Destacar que para *H. influenzae* los ratios de erradicación bacteriológica y cura clínica fueron menores para el grupo de pacientes tratados con telitromicina (70% y 73,3% respectivamente) que para el grupo comparado (84,9% y 84,9% respectivamente)¹³. Al igual que los macrólidos se considera de sensibilidad intermedia frente a *H. influenzae* por lo que debería reservarse su uso en infecciones producidas por este microorganismo.

En los ensayos clínicos el porcentaje de casos tratados con cepas de *S. pneumoniae* resistente es bajo o no se especifica, por lo que se necesitaría

an más estudios para determinar qué ventajas aporta telitromicina en las infecciones causadas por cepas resistentes de *S. pneumoniae*.

Cefditoreno pivoxilo

Cefalosporina oral de tercera generación.

- Activo frente a microorganismos gram positivos y gram negativos: *S. aureus* meticilín sensible, *S. pyogenes* y *S. pneumoniae* sensible y con sensibilidad intermedia a penicilina, así como *H. influenzae* y *M. catarrhalis* productoras o no de betalactamasas. Su actividad in Vitro es similar a cefalosporinas parenterales de tercera generación (cefotaxima y ceftriaxona).

No es activo frente a patógenos atípicos ni frente a *Pseudomonas aeruginosa*.

Una revisión que incluye pocos ensayos clínicos publicados íntegramente, algunos presentados como resúmenes y posters y datos proporcionados por el fabricante¹⁴ destacar:

- La posología utilizada para amoxicilina-clavulánico (875/125 mg cada 12 horas) tanto en sinusitis como en neumonías
- Ensayos comparativos con cefuroxima axetilo, una cefalosporina de segunda generación
- En reagudización de bronquitis crónica se comparan pautas de 10 días de cefditoreno pivoxilo cuando la indicación aprobada es para 5 días. Espectro y perfil de actividad similar a otras cefalosporinas de tercera generación. Se necesitarían más estudios para valorar sus ventajas respecto a los ya existentes.

Como conclusión, para infecciones del tracto respiratorio

- Penicilina y betalactámicos siguen siendo el tratamiento de elección para cepas de *S. pneumoniae* sensible o con sensibilidad intermedia a penicilina, especialmente amoxicilina a dosis altas. Como alternativas en alérgicos a penicilinas o si queremos cubrir *S. pneumoniae* resistente: Fluoroquinolonas (levofloxacino o moxifloxacino) ó Telitromicina. El alto porcentaje de resistencias frente a macrólidos y el tipo de mecanismo de resistencia predominante, fenotipo constitutivo, desaconsejaría su uso clínico empírico¹⁵
- Si se sospecha la implicación de *H. influenzae* la asociación de amoxicilina con ac.clavulánico sería una buena opción para cubrir la posible producción de betalactamasas o bien, cefuroxima axetilo por ser también estable frente a betalactamasas. Como alternativa: Fluoroquinolonas (levofloxacino o moxifloxacino). En el caso de utilizar un macrólido: azitromicina o telitromicina.
- Para *S. pyogenes*, la penicilina sigue siendo el tratamiento de elección. En caso de alérgicos a penicilina: clindamicina o bien un macrólido de 16 átomos de carbono.

Bibliografía

1. Alós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: the never ending store. Med Clin (Barc). 1994;103:94-6.
2. Alós JI et al. Consumo de antibióticos y resistencia bacteriana a los antibióticos: «Algo que te concierne». Med Clin (Barc). 1997;109:264-70.
3. Jones ME et al. In Vitro susceptibility of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis: a European multicenter study during 2000-2001. Clin Microb Infect. 2003; p. 590-9.
4. Pérez Trallero E et al. Antimicrobial susceptibilities of 1684 Streptococcus pneumoniae and 2039 Streptococcus pyogenes isolates and their ecological relationships: results of the one year (1998-1999). Multicenter Surveillance Study in Spain. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:3334-40.
5. Oteo J et al. Trenches in Antimicrobial Resistance in 1968 Invasive Streptococcus pneumoniae Strains Isolated in Spanish Hospitals (2001-2003): Decreasing Penicillin Resistance in Children's Isolates. J Clin Microbiol. 2004;42:5571-7.
6. Pérez Trallero E et al. Geográfica y ecológica análisis de resistencia, coreistencia and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:1965-72.
7. Gómez-Garcés JL. Actividad de Telitromicina y otros antimicrobianos de administración oral frente a patógenos del aparato respiratorio con mecanismos de resistencia adquiridos. Infect Microbiol Clin. 2004;22:323-7.
8. Talés-Visconti R et al. Mecanismos de resistencia bacteriana a quinolonas. Rev Esp Quimioterap. 2002;15(1).
9. Bello S et al. Neumococo y resistencia a quinolonas. Arch Bronconeumol. 2003;39:97-100.
10. Jeffrey DF et al. A review of Streptococcus pneumoniae infection treatment failures associated with fluoroquinolone resistance. Clin Infect Dis. 2005;41:118-21.
11. Ho PL et al. Risk factors for acquisition of levofloxacin-resistant Streptococcus pneumoniae: A case control study. Clin Infect Dis. 2001;32:701-7.

12. Tamayo J et al. Resistance to macrolides, clindamycin and telithromycin in Streptococcus pyogenes isolated in Spain during 2004. J Antimicrob Chemother. 2005;56:780-2.
13. Fogarty C et al. Telithromycin for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. J Clin Pract. 2005;59:296-305.
14. Wellington K. Cefditoreno pivoxilo. Revisión de su uso en el tratamiento de las infecciones bacterianas. Drugs. 2004;64:2597-618.
15. Gil-Setas A. Sensibilidad antibiótica y recomendaciones de tratamiento para Streptococcus pneumoniae. An Sist Sanit Navar. 2004;27 enero-abril.

¿Existe un opioide de 1ª elección?

A. Alonso Babarro

En los últimos años estamos asistiendo a un progresivo incremento del arsenal terapéutico en el grupo farmacológico de los opioides más potentes. Aunque en principio eso nos permite contar con alternativas de tratamiento para afrontar situaciones complejas también plantea dudas sobre el fármaco más óptimo como primera elección. De hecho, el perfil de prescripción de opioides se ha modificado sustancialmente y en la actualidad es el fentanilo transdérmico el fármaco con mayor dispensación en este grupo terapéutico¹.

Existen muy pocos ensayos clínicos que comparen la eficacia y efectos adversos de los diferentes opioides. Estos ensayos no permiten concluir acerca de cual es el opioide de primera elección. Sin embargo, todas las guías clínicas y conferencias de expertos señalan a la morfina como el opioide de 1ª elección²⁻⁴. Las razones para esta preferencia⁵ se basan en:

1. Versatilidad/Facilidad de uso: La facilidad en alcanzar niveles estables del fármaco que tiene la morfina respecto al resto de fármacos de su grupo facilita el control del dolor con dosis adecuadas en poco tiempo. Dado que generalmente la utilización de estos fármacos se produce en el ámbito del cáncer avanzado donde es esencial controlar el dolor en poco tiempo con el mínimo número de efectos secundarios se hace necesario el empleo de un fármaco de vida media corta, al menos para iniciar el tratamiento. Por otra parte, se dispone de un número elevado de diferentes presentaciones de morfina de liberación rápida y retardada mientras el número de presentaciones en los otros fármacos es más limitada.
2. Variabilidad Interindividual: La variabilidad interindividual en un fármaco depende de factores farmacodinámicos y farmacocinéticos. Casi todos los opioides tienen una amplia variabilidad interindividual en su efecto pero ésta es más limitada y conocida en el caso de la morfina respecto a otros opioides.
3. Efectos Secundarios: En general el perfil de efectos adversos de los opioides es semejante para todos ellos. El estreñimiento es menor con la utilización de preparados transdérmicos⁶ y de metadona. Sin embargo, los preparados transdérmicos presentan efectos secundarios dependientes de esta vía de administración, fundamentalmente irritabilidad local y problemas de adherencia del parche⁷.
4. Experiencia de Uso: La morfina es el fármaco que lleva más tiempo en el mercado y, por tanto, con el que contamos con una mayor experiencia. Es además considerado como el fármaco tipo de este grupo terapéutico.
5. Precio: La metadona y la morfina son los fármacos más baratos.

Se han aducido otras razones para la preferencia de otros opioides sobre la morfina. En primer lugar la potencia de otros opioides es mayor. Sin embargo, la potencia es simplemente un concepto de peso (hace referencia a la cantidad de un fármaco que es necesaria para producir el mismo efecto que el fármaco tipo de su clase) y su importancia clínica es muy limitada dado que los opioides de esta clase no tienen, en principio, techo en su acción analgésica. La comodidad posológica de los preparados transdérmicos puede ser útil en algunos casos pero se ve limitada por los factores expuestos. Por último, como se ha comentado, no existen estudios que demuestren una mayor eficacia de un opioide sobre otro de la misma clase aunque dadas las características de agonista parcial de la buprenorfina no permite clasificarle como opioide de tercer escalón sino en un escalón intermedio por la existencia de techo terapéutico.

Obviamente en situaciones especiales puede ser más conveniente utilizar otro opioide como 1ª elección. Así, en insuficiencia renal o diálisis, la metadona o el fentanilo transdérmico serían mejores opciones, en ausencia de vía oral podría considerarse el fentanilo transdérmico o en dolor neuropático la metadona o la oxicodona.

Bibliografía

1. De Conno F, Ripamonti C, Brunelli C. Opioid purchases and expenditure in nine western European countries: 'are we killing off morphine?'. *Palliat Med.* 2005;19:179-84.
2. World Health Organization. Cancer Pain Relief. Geneva: World Health Organization, 1986.
3. Hanks GW, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer.* 2001;84:587-93.
4. Hanks G, Cherny N, Fallon M. Opioid analgesic therapy. En: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K. Oxford Textbook of palliative medicine. 3rd ed. Oxford University Press. New York 1998. p. 316-41.
5. Benedetti C, Dickerson ED, Cox J, Ripamonti C, Davis MP. Criteria for opioid selection table: a clinical approach to cancer pain treatment. *AJPM.* 2002;12:4-14.
6. Radbruch L, Sabatowski R, Loick G, Kulbe C, Kasper M, Grond S et al. Constipation and the use of laxatives: a comparison between transdermal fentanyl and oral morphine. *Palliat Med.* 2000;14:111-9.
7. Radbruch L, Sabatowski R, Petzke F, Brunsch-Radbruch A, Grond S, Lehmann KA. Transdermal fentanyl for the management of cancer pain: a survey of 1005 patients. *Palliat Med.* 2001;15:309-21.

Diferencias raciales y étnicas en la respuesta a los medicamentos: ¿hacia un tratamiento farmacológico individualizado?

A. Valeria Tocoian

C. Rodríguez Moreno

Introducción

En las décadas anteriores muchos ensayos clínicos han detectado diferencias significativas entre los diferentes grupos raciales y étnicos en cuanto a la efectividad clínica y el perfil de reacciones adversas (RAM) de muchos medicamentos. Estas diferencias están determinadas por factores genéticos, ambientales y culturales. En esta charla, entendemos por «diferencias raciales» las determinadas genéticamente y por diferencias étnicas las relacionadas con el ambiente y la cultura.

Factores biológicos

La importancia cuantitativa de estos factores es diferente; así, el mayor determinante biológico de esta variabilidad es el factor genético y muchos estudios donde se han controlado cuidadosamente los factores ambientales encuentran un sustrato genético diferente como responsable de muchos ejemplos de respuestas atípicas, respuestas exageradas, efectos nuevos o incluso en falta de efectividad a medicamentos¹. A estas diferencias genéticas responsables de estas variaciones en la respuesta las llamamos polimorfismos genéticos y un gen es considerado funcionalmente polimórfico cuando sus variantes son estables en una población y una o algunas de ellas alteran la actividad del producto génico (que típicamente es una proteína como un enzima metabolizadora o un receptor para fármacos). Este es el objeto de estudio de la farmacogenética (estudio polimorfismos en genes individuales) y de la farmacogenómica (examina los efectos del genoma entero, es decir de todos los genes en la respuesta a medicamentos)

Factores ambientales

Los factores ambientales como la dieta, el clima, el tabaco, el alcohol, los fármacos, los agentes contaminantes² pueden causar grandes variaciones individuales en la respuesta a los fármacos o incluso variaciones mayores entre los grupos de individuos. Algunos de estos factores pueden actuar simultáneamente en el mismo individuo, afectando los procesos de absorción, distribución, biotransformación, excreción y la interacción de los receptores en diferentes vías y en grados diferentes. Un ejemplo muy claro sobre el metabolismo de la antipirina entre indios asiáticos del medio rural de la India e inmigrantes indios en Inglaterra demostró que el metabolismo de medicamentos se aceleró cuando los inmigrantes adoptaron los estilos de vida y hábitos dietéticos británicos y hallazgos similares se han observado entre sudaneses y africanos accidentales³.

Factores culturales

Los factores culturales y psico-sociales, como las actitudes y las creencias de un grupo étnico, pueden afectar la efectividad o la adherencia de un

grupo particular de terapia farmacológica. Los campos interdisciplinarios de las fármaco-antropología, antropología médica y la psiquiatría cultural, emergieron para estudiar estos problemas.

La fármaco-antropología estudia las diferencias interétnicas en la respuesta a medicamentos, examinando las características de las poblaciones en términos sociales y genéticos⁴.

La antropología médica estudia los efectos de la percepción de la enfermedad en los pacientes y de la enfermedad en un contexto inter-cultural, para determinar el papel que tienen las percepciones étnicas y culturales y las creencias en la adherencia al tratamiento o en la comprensión de una terapia medicamentosa. Por ejemplo, la habilidad de un médico de tratar efectivamente a un paciente puede verse afectada por la percepción determinada culturalmente del significado que tiene la enfermedad para el paciente.

La psiquiatría cultural se centra en la interacción entre la cultura y las enfermedades psiquiátricas e incluye las diferencias interculturales en los síntomas y los diagnósticos y en las variaciones en la respuesta a los psicotrópicos entre los diferentes grupos étnicos.

Como ejemplos, hay estudios que muestran que pacientes afro-americanos se sobre-diagnostican más de enfermedades psicóticas y se tratan más con neurolepticos independientemente del diagnóstico^{3,5}. En los afro-americanos también se prefieren más las inyecciones o los implantes que la terapia oral, y ensayos importantes muestran que la respuesta placebo es mayor entre los no-blancos. Otros estudios han demostrado que la percepción y la comunicación de los efectos adversos a los fármacos están influenciadas por las creencias determinadas culturalmente de los pacientes³.

Medicamentos que muestran efectos variables entre los grupos raciales y étnicos⁶⁻²¹

Medicamentos cardiovasculares

Hay diferencias generales en la fisiopatología de la HTA entre la población blanca y negra. Los negros hipertensos muestran retención aumentada de sodio, incidencia más alta de HTA sensible a sal, volumen sanguíneo aumentado, proteinuria más frecuente y prevalencia más alta de actividad plasmática renínica baja^{12,13}. Estos factores podrían explicar algunas diferencias observadas en la respuesta a medicamentos en las poblaciones negras.

Aunque hay controversia sobre cuál el mejor antihipertensivo para pacientes negros¹⁴, los afro-americanos responden a todos ellos^{15,16} y no hay ningún grupo de antihipertensivos claramente peor según criterios raciales. Sin embargo si se pueden señalar algunas particularidades:

Los diuréticos pueden utilizarse para contrarrestar la retención aumentada de sal en los negros y el amiloride (diurético ahorrador de potasio) es efectivo en controlar la TA en pacientes con el polimorfismo T594M¹³.

Aunque algunos estudios muestran que los beta-bloqueadores (propranolol, nadolol, atenolol y penbutolol)¹⁸, no son tan efectivos en los afro-americanos, el objetivo terapéutico se obtiene fácilmente añadiendo un segundo agente antihipertensivo, como un diurético a dosis bajas¹⁷⁻²¹. Sin embargo, el labetalol (un beta-bloqueante combinado alfa y beta) es significativamente más efectivo en controlar la TA en los pacientes negros que el propranolol y el atenolol^{22,23} y hay indicios que sugieren que el bisoprolol podría tener una efectividad comparable en los negros y en los blancos¹⁸.

También hay datos que sugieren que los IECAs^{11,12} y los ARA II¹⁷⁻²¹ son menos efectivos en negros que en blancos; sin embargo, los IECAs en negros, son tan eficaces como los bloqueadores de canales de calcio o los diuréticos y, no deben ser abandonados como primera línea de tratamiento. También se ha observado, al igual que en los blancos, que la progresión de enfermedad renal hipertensiva es menor con un IECA que con beta-bloqueadores o bloqueadores de canales de calcio^{24,25}. En la HTA complicada con diabetes, los IECAs son los agentes de primera línea tanto en los pacientes negros como en los blancos¹². Sin embargo, es importante recordar que pueden ser necesarias dosis mas altas²⁶⁻²⁸.

Los IECAs también parecen menos efectivos en las poblaciones negras en la prevención y el tratamiento de la ICC en pacientes con disfunción ventricular izquierda. En los ensayos SOLVD, el enalapril redujo la tasa de hospitalización por IC en los blancos pero no en los pacientes negros (8). El beta-bloqueador carvedilol es un tratamiento igualmente eficaz para la IC en los pacientes blancos y negros²⁹. El angioedema por IECAs ocurre 4,5 veces más a menudo en los afro-americanos.

Otras diferencias observadas a nivel cardiovascular son:

- La respuesta al agonista adrenérgico isoproterenol es mayor en los blancos que en los afro-americanos.
- Al contrario, la respuesta antihipertensiva al diurético hidroclorotiazida es mayor en los afro-americanos que en los blancos.
- El betabloqueante propranolol es más efectivo en reducir la TA y la FC en los chinos que en los blancos. Hay un mayor efecto para niveles plasmáticos similares probablemente por una mayor supresión de la renina y aunque paradójicamente, los sujetos chinos metabolizan el propranolol mucho más rápido que los blancos el resultado neto es que su efecto es mayor en los chinos.

Medicamentos activos sobre sistema nervioso central (SNC)

Hay pocos estudios fiables sobre las diferencias inter-étnicas en la respuesta de los antidepresivos tricíclicos en los individuos africanos e hispanos. Se ha observado que la concentración plasmática (AUC) de clomipramina, nortriptilina, desipramina e imipramina fue más alta en los asiáticos que en los blancos después de una dosis equivalente y los asiáticos tuvieron una incidencia y una severidad mayor de los efectos adversos^{2,8} y necesitaron dosis menores. También se ha observado que los pacientes hispanos necesitaban dosis más bajas de antidepresivos y que presentaban menos RAM que los blancos. Los afro-americanos mostraron niveles plasmáticos más altos y respuestas terapéuticas más rápidas, pero también más RAM que los blancos³⁰.

Los asiáticos necesitan con frecuencia dosis más bajas de diazepam y de alprazolam, pero esto se podría deber a las diferencias en la grasa corporal más que a las diferencias genéticas en el metabolismo del fármaco². Respecto a los antipsicóticos, en general, los asiáticos, responden a dosis más bajas tanto en cuanto a eficacia como en cuanto a toxicidad^{2,6} que los blancos probablemente por una menor actividad del isoenzima CYP2D6. Se ha observado sobre todo con haloperidol y con clozapina y también en americanos de procedencia coreanos respecto a los blancos. Por otra parte los pacientes afro-americanos tienden a recibir dosis sustancialmente más altas de antipsicóticos, probablemente debido a los diagnósticos de enfermedades más severas, pero también debido al estereotipo de que los afro-americanos son más difícil de manejar y que tienen mayor incumplimiento³⁰.

Otro grupo étnico, como los judíos Ashkenazi, pueden responder de forma diferente a los agentes antipsicóticos, especialmente con respecto a al perfil de RAM. Lieberman et al. encontraron que la clozapina, utilizada en el tratamiento de la esquizofrenia, se asociaba con el desarrollo de agranulocitosis en 20% de los pacientes judíos, frente al 1% en la población general³¹. Esta diferencia parece estar relacionada con la alta prevalencia en la población judía de un haplotipo específico (un grupo de genes ligadas estrechamente que determinan antígenos diferentes, pero que se heredan como una unidad)³². La actividad del isoenzima CYP2D6 es mas baja en asiáticos orientales que en blancos lo que motiva que la codeína presente un menor efecto analgésico ya que su paso a morfina (mediada por CYP2D6) es menor⁸. Finalmente, en un estudio con inmigrantes blancos y asiáticos (la mayoría de India) en Londres, ha mostrado que la velocidad de eliminación del paracetamol fueron significativamente más altas en los blancos (y por tanto el efecto menor)³⁴.

Conclusión

La respuesta a medicamentos, su efectividad y sus RAM varían entre diferentes poblaciones por motivos culturales, ambientales y también genéticos. Sin embargo, las diferencias, por el momento, no parecen ser muy llamativas. De forma rutinaria, los hallazgos encontrados en estudios aislados utilizando variables subrogadas en determinadas poblaciones no deberían sustituir la evidencia obtenida en ensayos clínicos controlados y bien realizados a la hora de seleccionar un medicamento. Ahora bien, la utilización en el seguimiento del paciente de una variable subrogada como la tensión arterial en la hipertensión, sí puede ser de ayuda para alertar sobre una falta de efecto o una dosificación inadecuada.

Bibliografía

- Meyer UA. Drugs in special patient groups: clinical importance of genetics in drug effects. In: Melmon KL, Morrelli HF, Hoffman BB, Nierenberg DW, eds. Melmon and Morrelli's Clinical Pharmacology: Basic Principles in Therapeutics, 3rd edition. New York, NY: McGraw-Hill, Inc., 1992. p. 875-94.
- Poolup N, Li Wan Po A, Knight TL. Pharmacogenetics and psychopharmacotherapy. J Clin Pharm Ther. 2000;25:197-220.
- Lin K-M, Poland RE. Ethnicity, culture, and psychopharmacology. In: Bloom FF, Kupfer DJ, eds. Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress. American College of Neuropsychopharmacology, New York, NY: Raven Press 2000. p. 1907-17.
- Kalow W. Pharmacanthropology: outline, problems, and the nature of case histories. Fed Proc. 1984;43:2314-8.

- Lawson WB. Clinical issues in the pharmacotherapy of African-Americans. Psychopharmacol Bull. 1996;32:275-281.
- Wood AJ, Zhou HH. Ethnic differences in drug disposition and responsiveness. Clin Pharmacokinet. 1991;20:350-73.
- Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension. II. Results of long-term therapy: Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. JAMA. 1982;248:2004-11.
- Exner DV, Dries DL, Domanski MJ, Cohn JN. Lesser response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor therapy in black as compared with white patients with left ventricular dysfunction. N Engl J Med. 2001;344:1351-7.
- Lang CC, Stein CM, Brown RM et al. Attenuation of isoproterenol-mediated vasodilatation in blacks. N Engl J Med. 1995;333:155-60.
- Xie HG, Kim RB, Wood AJ, Stein CM. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. Ann Rev Pharmacol Toxicol. 2001;41:815-50.
- Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension. I. Results of short-term titration with emphasis on racial differences in response. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive agents. JAMA. 1982;248:1996-2003.
- Gibbs CR, Beevers DG, Lip GY. The management of hypertensive disease in black patients. QJM. 1999;92:187-92.
- Baker EH, Duggal A, Dong Y, Ireson NJ, Wood M, Markandu ND, MacGregor GA. Amiloride, a specific drug for hypertension in black people with T594M variant? Hypertension. 2002;40:13-7.
- Saunders E. Drug treatment considerations for the hypertensive black patient. J Fam Pract. 1988;26:659-64.
- Schwartz RS. Racial profiling in medical research. N Eng J Med. 2001;344:1392-3.
- Flack JM, Mensah GA, Ferrario CM. Using angiotensin converting enzyme inhibitors in African-American hypertensives: A new approach to treating hypertension and preventing targetorgan damage. Curr Med Res Opin. 2000;16:66-79.
- Flack JM, Saunders E, Gradman A et al. Antihypertensive efficacy and safety of losartan alone and in combination with hydrochlorothiazide in adult African Americans with mild to moderate hypertension. Clin Ther. 2001;23:1193-208.
- Prisant LM, Mensah GA. Use of beta-adrenergic receptorblockers in blacks. J Clin Pharmacol. 1996;36:867-73.
- Richardson AD, Piepho RW. Effect of race on hypertension and antihypertensive therapy. Int J Clin Pharmacol Ther. 2000;38:75-9.
- Cushman WC, Reda DJ, Perry HM, Williams D, Abdellatif M, Materson BJ. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Regional and racial differences in response to antihypertensive medication use in a randomized controlled trial of men with hypertension in the United States. Arch Intern Med. 2000;160:825-31.
- Saunders E, Weir MR, Kong W et al. A comparison of the efficacy and safety of a beta-blocker, a calcium channel blocker, and a converting enzyme inhibitor in hypertensive blacks. Arch Intern Med. 1990;150:1707-13.
- Saunders E, Curry C, Hinds J et al. Labetalol compared with propranolol in the treatment of black hypertensive patients. J Clin Hypertens. 1987;3:294-302.
- Townsend RR, DiPette DJ, Goodman R et al. Combined alpha/beta-blockade versus beta 1-selective blockade in essential hypertension in black and white patients. Clin Pharmacol Ther. 1990;48:665-75.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomized trial against atenolol. Lancet. 2002;359:995-1003.
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomized trial against atenolol. Lancet. 2002;359:1004-10.
- Racial differences in response to low-dose captopril are abolished by the addition of hydrochlorothiazide. Br J Clin Pharmacol. 1982;14 suppl 2:97S-101S.
- Chrysant SG, Brown RD, Kem DC, Brown JL. Antihypertensive and metabolic effects of a new converting enzyme inhibitor, enalapril. Clin Pharmacol Ther. 1983;33:741-6.
- Goodman C, Rosendorff C, Coull A. Comparison of the antihypertensive effect of enalapril and propranolol in black South Africans. S Afr Med J. 1985;67:672-6.
- Yancy CW, Fowler MB, Colucci WS et al. Race and the response to adrenergic blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. N Engl J Med. 2001;344:1358-65.
- Strickland TL, Ranganath V, Lin KM, Poland RE, Mendoza R, Smith MW. Psychopharmacologic considerations in the treatment of black American populations. Psychopharmacol Bull. 1991;27:441-8.
- Lieberman JA, Yunis J, Egea E, Canoso RT, Kane JM, Yunis EJ. HLA-B38, DR4, DQw3 and clozapine-induced agranulocytosis in Jewish patients with schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 1990;47:945-8.
- Turbay D, Lieberman J, Alper CA et al. Tumor necrosis factor constellation polymorphism and clozapine-induced agranulocytosis in two different ethnic groups. Blood. 1997;89:4167-74.
- Meyer UA, Zanger UM. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. Ann Rev Pharmacol Toxicol. 1997;37:269-96.
- Kalow W. Ethnic differences in drug metabolism. Clin Pharmacokinet. 1982;7:373-400.

Bloque 3: salud mental/neurología

Moderador:

J.A. Fernández Hernández

Médico de familia. Centro de Salud de Tacoronte, Tenerife. Grupo de Trabajo de Demencias de semFYC.

Ponentes:

M.J. González Moneo

Médico de familia. ABS Sant Martí, Barcelona. Grupo de Trabajo de Demencias de semFYC.

R. Ciurana Misol

Médico de familia. CAP La Mina. Sant Adrià de Besòs (Barcelona). Miembro del grupo de Prevención de los trastornos de la Salud Mental del PAPPS. Miembro del Coordinating Group de EUROPREV (European Network for Prevention and Health Promotion in Family Medicine and General Practice).

J.M. Téllez Lapeira

Médico de familia. Coordinador Médico del Centro de Salud Zona V-B de Albacete. Grupo de Trabajo de Salud Mental de semFYC.

F. Caudevilla Gállego

Médico de familia. Grupo de Trabajo de Intervención en Drogas de semFYC.

Manejo farmacológico de los síntomas cognitivos, conductuales y psicológicos de las demencias

M.J. González Moneo

Con los conocimientos actuales, no se puede hablar de un tratamiento curativo de la Enfermedad de Alzheimer (EA). Ningún fármaco es capaz de detener o modificar de manera importante su curso natural. Donepezilo, galantamina, y rivastigmina, tienen indicación para el deterioro cognitivo de la EA leve o moderada, sin diferencias entre ellos (GR A)¹. Memantina tiene indicación en la demencia por enfermedad de Alzheimer moderada y grave. (GR A)². Algunos estudios con inhibidores de acetilcolinesterasa dan resultados positivos en pacientes con demencia vascular y demencias combinadas (EA-vascular) (GR A).

Es importante considerar que los trastornos del comportamiento no son inherentes a la demencia. Muchos enfermos con demencia no los presentan. Siempre debemos buscar una causa ante un comportamiento anómalo, si es posible modificarla y siempre tratar al enfermo con ternura y consideración, sea cual sea el trastorno de comportamiento que presente. Los síntomas de este tipo producen incapacidad funcional al paciente, empeoran la calidad de vida del cuidador y se sabe que su tratamiento es beneficioso tanto en términos económicos como en años de vida ajustados en calidad (tablas 1 y 2).

Contamos con datos sobre la eficacia de algunos fármacos en relación con la agresividad, la agitación y los síntomas psicóticos (haloperidol, risperidona, carbamacepina, citalopram) (GR A)³. La agresividad y agitación frecuentemente son el síntoma oculto de un problema de salud que cabe atender sin demora (algoritmo 1). El dolor oculto puede reconocerse mejor mediante un test del dolor específico⁴. En los ensayos clínicos se ha encontrado que la respuesta a placebo de estos pacientes puede ser muy elevada, de hasta un 60% en algunos estudios. Los neurolepticos atípicos aumentan el riesgo cardiovascular en los pacientes con demencia, sobre todo en aquellos con factores de riesgo previos o demencia vascular⁵. No es posible descartar un efecto clase para todos los neurolepticos, por lo que es preciso discutir los efectos secundarios con el paciente y su familia e intensificar el control de los factores de riesgo cardiovascular durante su uso. Deben contraindicarse formalmente en pacientes con demencia vascular o con componente vascular (demencia mixta). La apatía parece mejorar mínimamente con inhibidores de acetilcolinesterasa, (GR A)⁶ los antidepresivos son moderadamente útiles en la depresión (GR B), y las benzodiazepinas de vida media corta⁷ se utilizan para el control de la ansiedad (GR B). El resto de trastornos del comportamiento carece de tratamiento farmacológico específico. No olvidemos los síntomas físicos; la agitación puede ser una manifestación de un hombro doloroso no tratado en un paciente con capacidad de comunicación verbal disminuida. Las intervenciones no farmacológicas deben ser el primer paso en el tratamiento de los síntomas no cognitivos en la demencia. Es importante formar al cuidador, enseñándole a identificar los síntomas, evitar las situaciones que los desencadenan y aplicar técnicas sencillas de comunicación y modificación de conducta. El cuidador de una persona con demencia tiene una probabilidad de desarrollar una depresión clínica muy alta, que puede permanecer oculta y no tratada, y debería ser signo de alarma de la necesidad de activar los recursos sociales, si existen y no se han contemplado desde un inicio. Falta inversión en investigación sobre intervenciones no farmacológicas; deberían ser una prioridad. Además sería interesante encaminar las líneas de investigación hacia los mecanis-

TABLA 1 Evaluación de síntomas psicológicos

Síntomas	Clínica	Tratamiento no farmacológico
Temor Preocupación repetida por cuestiones antes sencillas Demanda incesante de compañía	Ansiedad	Mantener la calma. Háblele en un tono suave. Ofrezca una tarea sencilla Musicoterapia
No reconocer a sus familiares o identificarlos como personas negativas o impostoras Dificultad para reconocerse ante el espejo Identificar o saludar las figuras de la televisión Pensar que habitan en la casa personas inexistentes	Falsas identificaciones Interpretaciones erróneas	Tapar espejos, disimular puertas con percheros, evitar la televisión No ofenderse, tranquilizar al paciente: de que sea quien sea uno, siempre estará para ayudarlo
Convicción de ser robado, idea falsa de estar abandonado, idea de ruina. Se acompañan de agitación, vociferación	Falsas creencias (delirios)*	No discutir. Ayudarle a encontrarlo
El paciente expresa ideas de inutilidad o infelicidad Lloros, pensamientos de que todo irá a peor (desesperanza) Síntomas compartidos por demencia y depresión son la apatía, pérdida de peso, pensamientos recurrentes, alteraciones del sueño y deterioro cognitivo.	Depresión	Reconocer sus esfuerzos. Fomentar sus relaciones personales y familiares. Procurar que haga un poco de ejercicio físico. Terapia de validación Intervenciones cognitivas: estimulación de memoria
Ven y oyen cosas que otros no perciben Las táctiles y olfatorias nos han de hacer pensar en otros cuadros (fármacos, delirium)	Alucinaciones	No discutir ni insistir en que lo que ve o escucha no es real. Demuéstrele afecto y protección. Procurar desviar su atención y que piense en otras cosas. Estimular sus sentidos. Poner música, dar la luz, o frío o calor en la piel.

*Al inicio el paciente puede inferir que le han robado al no encontrar algún objeto personal; esto no es un delirio sino una reacción adaptativa natural a la pérdida de memoria.

TABLA 2 Evaluación de síntomas conductuales para los que no disponemos de tratamiento farmacológico

Conducta	Tratamiento no farmacológico
Reacciones emocionales intensas ante la imposibilidad de realizar una tarea (reacciones catastróficas)	Procurar no mostrarse enfadado. Eliminar los objetos peligrosos a la vista Proponerle otra actividad u otra conversación Si la violencia persiste, sujetarlo muy suavemente de los brazos. Después de una reacción agresiva buscar qué la ha desencadenado
Alteraciones por desinhibición sexual	No dar excesiva importancia. Procurar un lugar privado. Es poco frecuente.
Problemas para utilizar los cubiertos (dispraxia). Apraxia bucal de la alimentación (el paciente cierra los labios al ofrecérsele comida, o acepta la comida pero no la traga, llamado comportamiento de oposición)	Simplificar los cubiertos y los platos. Valorar la necesidad o corrección de la prótesis dental. Si se opone, dejar pasar unos minutos para que olvide su actitud, y comenzar de nuevo.
Vagabundeo: caminar incesante, o repetición de tareas constante, parece más frecuente al final del día (empeoramiento al atardecer)	Colocar cerraduras de difícil apertura en las puertas. Tolerar el caminar en zonas seguras de la casa. Informar a los vecinos y conocidos de la situación de su familiar. Llevar una identificación personal (medalla o pulsera). Aumentar el nivel de actividad durante el día. En los paseos, seguir rutas conocidas. Valorar posibles necesidades no previstas en aquel momento Facilitar la orientación en el medio donde se encuentra: carteles, luces, etc.
Alteraciones del ritmo sueño / vigilia: con sueño durante el día y insomnio nocturno.	Mantener un horario fijo para ir a dormir y despertar. Intentar que no duerma de día. Indicarle siempre que orine antes de acostarse. Evitar el televisor antes de acostarse, comidas fuertes o que beba 3 horas antes. Si se despierta de noche, hablarle suavemente indicándole que es de noche. Hacerle orinar y volver a dormir. Musicoterapia
Repetición de preguntas y actos	No irritarse, dejar que continúe hasta que se calme. Dejarle un letrero a mano con la respuesta. Procurar un cambio de actividad, pidiendo que le ayude en alguna cosa fácil.
Búsqueda de cosas supuestamente robadas	No le culpe a él. Responda con tranquilidad que le ayudará a encontrarlo. Guarde los objetos de valor y tenga una copia de aquellos que esconda.
Apatía	Reconocer sus esfuerzos y actitudes positivas. Estimularle para que se incorpore a grupos y fomentar sus relaciones. Procurar que haga un poco de ejercicio físico. Terapia de validación Intervenciones cognitivas: estimulación de memoria

mos fisiopatológicos de las conductas disruptivas, así como la creación de escalas de evaluación específicas.

Hay numerosos estudios observacionales sobre retirada del tratamiento antipsicótico en pacientes con demencia en los que éstos permanecieron estables. La suspensión del tratamiento de forma empírica⁸⁻¹⁰ es eficaz y eficiente una vez estabilizado el síntoma, intentando la reducción y retirada de medicamento cada cierto tiempo (al menos cada cuatro a seis semanas). En este sentido hay además estudios de evaluación clínico económica favorables¹¹.

Bibliografía

1. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(1):CD005593. Review.
2. Livingston G, Katona C. The place of memantine in the treatment of Alzheimer's disease: a number needed to treat analysis. Int J Geriatr Psychiatry. 2004;19:919-25.
3. Kaycee M, Sink K, Karen F, Holden J, Kristine Yaffe Pharmacological Treatment of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia: A Review of the Evidence JAMA. 2005;293:596-608.
4. Miel Ribbe, Joseph Sergeant, Gisele Pickering and Fabrizio Benedetti Erik Scherder, Joulke Oosterman, Dick Swaab, Keela Herr, Marcel Ooms, Recent developments in pain in dementia BMJ. 2005;330:461-4.
5. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia. Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. JAMA. 2005;294:1934-43.
6. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, Brookhart MA. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medication. N Engl J Med. 2005;353:2335-41.
7. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsohaki M. Rivastigmina para la enfermedad de Alzheimer (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 3. Oxford: Update Software Ltd.
8. Cohen-Mansfield J, Lipson S, Werner P, Billig N, Taylor L, Woosley. Withdrawal of haloperidol, thioridazine, and lorazepam in the treatment of nursing home: a controlled, double-blind study. Arch Intern Med. 1999;159:1733-40.

9. Bridges-Parlet S, Knopman D, Steffes S. Withdrawal of neuroleptic medications from institutionalised dementia patients: results of a double-blind-treatment controlled pilot study. J Geriatr Psychiatry Neurol. 1997;10:119-26.
10. Horowitz G, Tariot PN, Mead K, Cox C. Discontinuation of antipsychotics in nursing home patients with dementia. Am J Ger Psychiatry. 1995;3:290-9.
11. K Khunti, B Kinsella. Effect of systematic review of medication by general practitioner on drug consumption among nursing-home residents. Age and Ageing. 2000;29:451-3.

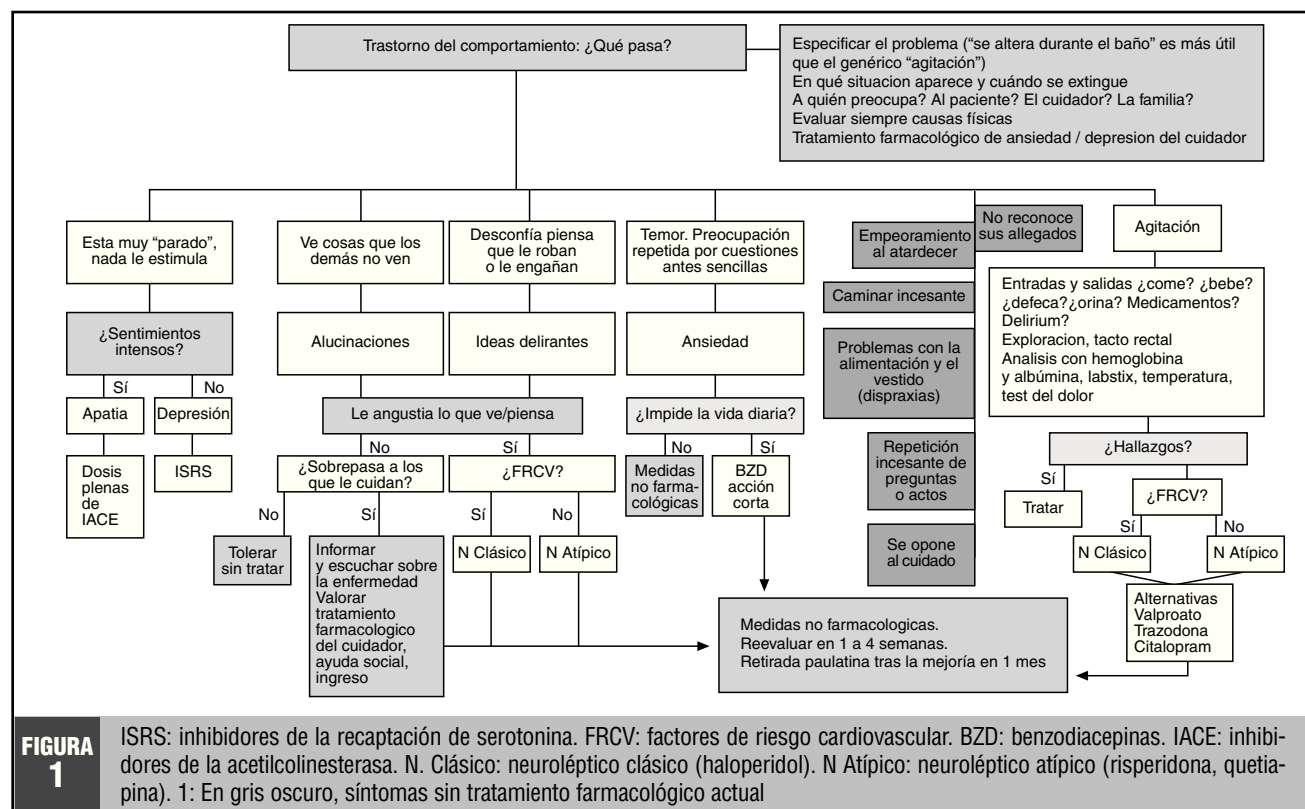
ANEXO I: Clasificación de la evidencia

Clasificación de las recomendaciones propuestas en función del nivel de evidencia disponible («US Agency for Health Care Policy and Research»)

Nivel	Tipo de evidencia científica (EC)
Ia	La EC procede de meta-análisis de ensayos clínicos controlados aleatorios
Ib	La EC procede de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorio
Ila	La EC procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado sin aleatorizar
Ilb	La EC procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado
III	La EC procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
IV	La EC procede de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

Grado de recomendación (GR)

- GR A:** recoge niveles de EC Ia y Ib.
GR B: recoge niveles de EC Ila, Ilb y III
GR C: recoge el nivel de EC IV.



Tratamiento antidepresivo ¿de por vida?

R. Ciurana Misol

Variabilidad clínica de la depresión en Atención Primaria. Depresión mayor frente a depresión menor

Las alteraciones del estado de ánimo incluyen un espectro muy amplio de trastornos que van desde la eutimia con altibajos en el estado de ánimo hasta la depresión mayor grave. La prevalencia de depresión menor, que oscila entre el 5 y el 15% de la población vista en atención primaria y que es por lo menos tan frecuente como la depresión mayor, puede explicar la dificultad para diagnosticar los casos de depresión en atención primaria. La depresión menor evoluciona en el 20% de los casos a depresión mayor al cabo de un año. De ahí el interés para detectarla y tratarla¹. La gravedad de la depresión puede clasificarse del siguiente modo¹⁻³: Presentar la mayoría de los días, la mayor parte del tiempo, durante al menos 2 semanas, los siguientes síntomas:

- Tristeza persistente o bajo estado de ánimo (*).
- Pérdida de interés o de la capacidad para experimentar placer (*).
- Fatiga o baja energía.
- Trastorno del sueño.
- Dificultad para concentrarse o tomar decisiones.
- Baja autoestima.
- Disminución o aumento del apetito.
- Pensamientos o actos suicidas.
- Agitación o enlentecimiento de movimientos.
- Sentimientos de culpa o autoagresiones.

Depresión leve: de dos cuatro síntomas.

Depresión moderada: cinco o seis síntomas.

Depresión grave: siete o más síntomas con o sin síntomas psicóticos.

(*) Se requiere al menos uno de estos síntomas para el diagnóstico de depresión mayor.

La depresión leve correspondería en gravedad a la depresión menor, aunque no existe un criterio diagnóstico homogéneo entre los diversos autores.

Revisión de los estudios disponibles y duración de los mismos realizados con fármacos antidepresivos

En general, de los diversos metanálisis y ensayos clínicos llevados a cabo en los últimos años con pacientes diagnosticados de depresión mayor, casi siempre del ámbito hospitalario o psiquiátrico, las remisiones completas con antidepresivos a los 3-12 meses están alrededor del 60% y del 30% con placebo⁴. Existe solamente un metanálisis realizado en atención primaria, que muestra una respuesta algo más elevada al placebo, en torno al 47%⁵.

Se dispone también de algunos metanálisis realizados con antidepresivos en pacientes que ya han presentado una respuesta a un tratamiento previo con antidepresivos, con la finalidad de conocer si el efecto antidepresivo del fármaco se mantiene a lo largo del tiempo. Uno de ellos⁶, muestra una tasa media de remisión del 41% frente al 18% con placebo. En otro metanálisis publicado más recientemente⁷, se mencionan respuestas con otros antidepresivos de más reciente comercialización como la mirtazapina (remisión a los 6 meses del 72% frente al 47,5% con placebo) o con venlafaxina (remisión del 65% frente al 37% con placebo a los 6 meses; del 67% frente al 46% con placebo a los 12 meses). Otros estudios publicados no han mostrado diferencias significativas.

Todos estos estudios, aunque numerosos y llevados a cabo con diversos fármacos realizan seguimientos que habitualmente no pasan de los 6 o 12 meses y solo excepcionalmente y con un número muy escaso de pacientes estudiados han llegado a los 36 meses.

Existe un acuerdo casi unánime en que los antidepresivos no son de elección en el tratamiento inicial de la depresión leve y moderada y algunos autores argumentan su ineficacia también en la depresión grave o mayor^{2,3,8}, poniendo en duda la eficacia y efectividad real del tratamiento antidepresivo con fármacos.

Las críticas fundamentales a los ensayos realizados con antidepresivos se fundamentan en los siguientes puntos⁸:

- La respuesta positiva al tratamiento (remisión) se fundamenta en criterios cualitativos derivados de criterios cuantitativos, basada en la puntuación de una escala de síntomas y no en criterios clínicos o de funcionalidad (en general la diferencia entre la mejoría real en puntos es escasa entre el grupo tratado y el grupo control).
- La variabilidad de criterios utilizados en los diversos estudios para definir la remisión completa.
- Los indicios fundamentados de que diversos estudios con resultados negativos no han llegado a publicarse.
- El hecho de que muchos de estos estudios no siguen la metodología del doble ciego.
- La mayoría de estudios están propiciados y financiados por la propia industria farmacéutica productora del fármaco.
- Los metanálisis no han mostrado una reducción del suicidio en el grupo asignado a un antidepresivo respecto a placebo.
- La mayoría de las guías de práctica clínica, aún admitiendo que no existe suficiente evidencia científica algunas y otras omitiendo la gradación de la evidencia disponible, siguen recomendando que el profesional valore el tratamiento indefinido de la depresión en determinadas circunstancias y en general coinciden en las siguientes:
 - Paciente que presenta un primer episodio después de los 60 años de edad.
 - Paciente de más de 40 años que ha presentado 2 episodios previos.
 - Cualquier paciente que ha presentado más de 3 episodios en un periodo de 5 años (otros autores no concretan en cuanto tiempo).

Efectividad de otras alternativas terapéuticas no farmacológicas

En la depresión leve-moderada diagnosticada en atención primaria, no existe evidencia científica clara sobre la superioridad del tratamiento farmacológico respecto a otras medidas de tratamiento no farmacológico y sí en cambio de los efectos secundarios atribuibles a los fármacos. Entre las alternativas no farmacológicas que han mostrado una mayor eficacia se incluyen las siguientes:

- Terapia cognitivo-conductual.
- Terapia conductual.
- Psicoterapia interpersonal.
- Terapia de resolución de problemas.
- Consejo no directivo.
- Psicoterapia psicodinámica de duración breve.
- Terapia focalizada en la pareja.

Reconsiderar las estrategias de tratamiento de la depresión requerirá disponer de un importante número de profesionales de soporte adecuadamente formados, de los que hoy no disponemos y ello obligará a replantearse prioridades en como gastar el dinero público. Cualquier cambio en este sentido se deberá prever a medio plazo⁹.

Entre los recursos no farmacológicos de auto-ayuda en los que existe buena evidencia sobre su eficacia cabe destacar: el ejercicio físico, la biblioterapia (que se sirve de la metodología cognitivo-conductual) y la terapia lumínica (en la depresión de invierno)¹⁰.

Efectos secundarios, conocidos y desconocidos, del tratamiento antidepresivo indefinido con fármacos

Una de los posibles asociaciones de los antidepresivos que ha causado alarma en el ámbito sanitario en los últimos tiempos es el posible incremento de los casos de suicidio en niños y adolescentes pero también en adultos. Organismos como la «Food and Drug Administration» (FDA) en Estados Unidos y la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) en el Reino Unido han impuesto la necesidad de incluir estas advertencias en los prospectos de los medicamentos antidepresivos^{11,12}.

Merece un comentario especial la elevada frecuencia del denominado embotamiento cognitivo-afectivo o extinción afectiva («cognitive/emotional blunting») asociada al uso prolongado de los ISRS¹³. Este efecto secundario, estrechamente vinculado a la disfunción sexual, se presenta en aproximadamente el 15% de los pacientes tratados con ISRS. Puede definirse como la dificultad para llorar, emocionarse, cuidar de los sentimientos de los demás, entristecer en determinadas situaciones, experimentar sueños eróticos o placer sexual, ser creativo, sorprenderse por las cosas, experimentar miedo en determinadas situaciones o preocuparse por las adversidades cotidianas. En esta situación afectiva al paciente le resulta más difícil tomar decisiones o cambiar actitudes con lo que, al sentirse cómodo con el fármaco, tiende a cronificar su uso.

Criterios para individualizar los tratamientos

En los casos de depresión leve-moderada, muy frecuentes en atención primaria, parece existir un acuerdo casi unánime en practicar una conducta expectante, realizar un apoyo psicológico a la medida del profesional de atención primaria y reevaluar el caso pasadas unas 2-4 semanas. Cuando el profesional de atención primaria considere el uso de un fármaco, siempre deberá tener en cuenta una estrategia global de tratamiento que incluya recursos no farmacológicos.

La decisión de mantener tratamientos más prolongados, valorando cada caso individualmente, debe dejarse en manos del especialista en salud mental, que debería ofrecer los recursos no farmacológicos necesarios para evitar siempre que sea posible tratamientos indefinidos con antidepresivos.

Bibliografía

1. Kroenke K. Minor depression: midway between major depression and euthymia. *Ann Intern Med.* 2006;144:528-30.
2. Depresión: management of depression in primary and secondary care. National Clinical Practice Guideline Number 23. National Collaborating centre for Mental Health commissioned by the National Institute for Clinical Excellence. London: NICE, 2004 [en línea] [fecha de acceso:18 de Julio de 2006] URL disponible en: <http://www.nice.org.uk/download.aspx?o=236667>
3. Depresión: management of depression in primary and secondary care. National Clinical Practice Guideline Number 23. London: NICE, 2004 [en línea] [fecha de acceso:18 de Julio de 2006] URL disponible en: <http://www.nice.org.uk/download.aspx?o=cg023niceguideline>
4. Butler R, Carney S, Cipriano A, Geddes J, Hatcher S, Price J, Von Corp M. Depressive disorders. Clinical Evidence Concise. London: BMJ Publishing Group, 2004 [en línea] [fecha de acceso:18 de Julio de 2006] URL disponible en: <http://www.aafp.org/afp/20060601/bmjx.pdf>
5. Arroll B, Macgillivray S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B, Crombie I. Efficacy and tolerability of tricyclic antidepressants and SSRIs compared with placebo for treatment of depression in primary care. *Ann Fam Med.* 2005;3:449-56 [en línea] [fecha de acceso:18 de Julio de 2006] URL disponible en: <http://www.annfammed.org/cgi/reprint/3/5/449>
6. Geddes J, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Franx E, Goodwin GM. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet.* 2003;361:653-61.
7. Lam RW, Kennedy SH. Evidence based strategies for achieving and sustaining full remission in depression: focus on metaanalyses *Can J Psychiatry.* 2004;49 Suppl 1:17S-26S.
8. Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. 2005;331:155-7.
9. Layard R. The case for psychological treatment centres. *BMJ.* 2006;332:1030-2.
10. Jorm AF, Christensen H, Griffiths KM, Rodgers B. Effectiveness of complementary and self-help treatments for depression. *MJA.* 2002;176:S84-S96 [en línea] [fecha de acceso:18 de Julio de 2006] URL disponible en: www.mja.com.au/public/issues/176_10_200502/jor10311_fm.pdf
11. Antidepressant use in children, adolescents and adults. Food and Drug Administration (FDA) [en línea] [fecha de acceso:18 de Julio de 2006] URL disponible en: <http://www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/default.htm>
12. Duff G. Chairman Commission on Human Medicines. 31 May 2006. Updated prescription advice for Venlafaxine (Efexor/Efexor SR). [en línea] [fecha de acceso:18 de Julio de 2006] URL disponible en: http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&IdDocName=CON2023842&RevisionSelectionMethod=LatestReleased
13. Opbroek A, Delgado PL, Laukes C, McGahuey C, Katsanis J, Moreno FA, Manber R. Emotional blunting associated with SSRI-induced sexual dysfunction. Do SSRIs inhibit emotional responses? *The Int J Neuropsychopharmacol.* 2002;5:147-51.

Abordaje de los trastornos de ansiedad. Revisión crítica de los tratamientos desde Atención Primaria

J.M. Téllez Lapeira

La mayoría de los pacientes que consultan por ansiedad lo hacen a su médico de familia. La prevalencia de los trastornos de ansiedad se sitúa entre el 2-8% en la población general y el 10-12% en las consultas de atención primaria.

Los criterios diagnósticos DSM IV-TR de la crisis de angustia o ataques de pánico incluye la aparición temporal y aislada de miedo o malestar intensos, acompañada de cuatro (o más) de 13 síntomas, que se inician bruscamente y alcanzan su máxima expresión en los primeros 10 minutos. Cuando las crisis son generalmente inesperadas y recurrentes (al menos dos), con la preocupación por la aparición de nuevas crisis o sus consecuencias, durante como mínimo durante 1 mes, hablamos de trastorno

de angustia. Este puede asociarse o no a comportamientos de evitación en determinadas situaciones que definen la agorafobia. En el trastorno de ansiedad generalizado la característica esencial es la ansiedad y la preocupación excesivas durante más de 6 meses con otros síntomas asociados, según criterios diagnósticos DSM IV-TR. El abordaje de estos trastornos precisa haber realizado previamente el diagnóstico diferencial con otros trastornos psiquiátricos, especialmente los trastornos depresivos, trastornos asociados al uso de sustancias y enfermedades orgánicas.

La importancia de todas las formas de presentación de los trastornos de ansiedad es la medida del impacto que tienen o tendrán en la morbilidad del paciente: en su calidad de vida, en el deterioro funcional (laboral, familiar y social) y en el uso de los servicios sanitarios, consecuencias fundamentalmente del sufrimiento psicológico y las conductas de evitación. Mejorar las habilidades tanto diagnósticas como terapéuticas en problemas de salud mental de alta prevalencia, como son los trastornos de ansiedad, parece tener un impacto favorable en términos de efectividad y eficiencia. Revisamos las pruebas actualmente disponibles sobre efectividad y seguridad de las opciones terapéuticas para el abordaje de estos trastornos en adultos (≥ 18 años) y el nivel asistencial más eficiente. Es una revisión clínica narrativa de la bibliografía seleccionada que cumple los criterios recogidos por Critical Appraisal Skills Programme español (CASPe) disponible en www.redcaspe.org: validez y consistencia de los estudios, importancia de los resultados y su aplicabilidad. Los grados de recomendación se fundamentan en los niveles de evidencia indicados en la tabla 1.

Efectividad de las opciones terapéuticas para el trastorno de pánico

En el tratamiento a corto plazo (12 o menos semanas) han demostrado efectividad la terapia cognitivo-conductual (TCC) (A) e intervenciones farmacológicas: los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), algunos antidepresivos tricíclicos (ADT) (clomipramina e imipramina), algunas benzodiazepinas (BDZ) (alprazolam, clonazepam, diazepam y lorazepam), venlafaxina y reboxetina (A).

En el tratamiento a largo plazo, la TCC es el tratamiento de elección y debería ser ofertada inicialmente en atención primaria, en función de su disponibilidad. Ha demostrado que puede reducir las tasas de recaída mejor que el tratamiento farmacológico (A). El rango óptimo de duración total de la TCC establecido es entre 7 y 14 horas (A). Debería ser estructurada en forma de sesiones semanales de 1 o 2 horas y ser completado en un máximo de 4 meses desde el inicio (B). La biblioterapia, con material de autoayuda basado en los principios de la TCC también es efectiva (A). El ejercicio físico, presenta cierta efectividad (B). Sin embargo, los datos actuales son insuficientes para recomendar el uso de TCC vía internet en el abordaje de los trastornos de ansiedad y depresivos.

Respecto a las Intervenciones farmacológicas:

- Una revisión sistemática y un ensayo clínico aleatorizado (ECA) adicional encontraron que el alprazolam, comparado con placebo, reduce el número de ataques y mejora los síntomas³. Sin embargo, las BDZ han mostrado menos resultados a largo plazo y se han relacionado con una amplia variedad de efectos adversos tanto durante como después del tratamiento. Por tanto, no deberían ser prescritas para el tratamiento a largo plazo a pacientes con trastorno de pánico (A).

- Los antihistamínicos sedativos, los antipsicóticos, los IMAOs y la buspirona no han demostrado efectividad y no deben ser prescritos.

- Revisiones sistemáticas y varios ECAs adicionales encontraron que los ISRS, comparados con placebo, mejoran los síntomas en el trastorno de pánico. Salvo que este contraindicado, un ISRS autorizado para el trastorno de pánico debe ser utilizado como fármaco de primera línea (A).

- Una revisión sistemática y varios ECAs encontraron que la imipramina, comparada con placebo, mejoró los síntomas en personas con trastorno de pánico, sin embargo parece que las tasas de abandonos son mayores con ADT que con ISRS. Si un ISRS no está indicado o no hay ninguna mejoría tras 12 semanas de tratamiento, la imipramina o clomipramina deben ser considerados como alternativas (A).

Si el paciente muestra mejoría con el tratamiento antidepresivo, la medicación debería continuarse al menos 6 meses después de alcanzar la dosis óptima tras lo cual puede ser reducida (A). Un ECA encontró que la imipramina, al cabo de 12 meses, redujo la proporción de recaídas en personas con trastornos de pánico comparada con placebo.

La combinación rutinaria de fármacos y tratamiento psicológico no está recomendado en el tratamiento inicial por ausencia de pruebas consis-

TABLA 1 Niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones

Fuerza de las Recomendaciones	Categorización de la Evidencia
A	Basadas directamente en evidencia de categoría Ia (pruebas de metaanálisis y revisiones sistemáticas), Ib (pruebas de al menos un ECA)
B	Basadas directamente en evidencia de categoría IIa (Estudios controlados no aleatorizados bien diseñados -cohortes, casos y controles-), IIb (pruebas de al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental) o extrapoladas a partir de evidencia de categoría I
C	Basadas directamente en evidencia de categoría III (pruebas de estudios no experimentales, descriptivos), o extrapoladas a partir de evidencia de categoría I o II
D	Basadas directamente en evidencia de categoría IV (opiniones, consensos...), o o extrapolado de I, II ó III

tentes de efectividad frente al tratamiento por separado de las intervenciones.

Efectividad de las opciones terapéuticas para el trastorno de ansiedad generalizado

En el tratamiento a corto plazo (12 o menos semanas) han demostrado efectividad la terapia cognitivo-conductual (TCC) (A) e intervenciones farmacológicas:

- Las benzodiazepinas han demostrado efectividad, pero por lo general no deberían ser usados más allá de 2 a 4 semanas por sus efectos adversos (A). También se han mostrado efectivos a corto plazo los antihistamínicos sedativos tipo hidroxizina (A). Varios ECAs encontraron que la buspirona mejoró los síntomas al cabo de 4 a 9 semanas comparada con placebo, pero con importantes limitaciones metodológicas de los estudios.

- Otras alternativas utilizadas en el tratamiento a corto plazo presentan pocas pruebas para recomendar su uso (terapia de resolución de problemas (C), autoayuda (D) e información y grupos de apoyo (D)).

- Algunos ISRS (escitalopram, paroxetina, sertralina), imipramina y venlafaxina han demostrado efectividad a corto plazo (A). Dosis más altas de ISRS o venlafaxina puede asociar con tasas de respuesta mayores (A). Son necesarios hasta 12 semanas de duración del tratamiento para evaluar su eficacia (A).

En el abordaje a largo plazo, la TCC es, al igual que sucede con el manejo de los trastornos de pánico, el tratamiento de elección y debería ser ofertada inicialmente en atención primaria, en función de su disponibilidad (A). Dos revisiones sistemáticas y cuatro ECAs posteriores lo confirman (TCC mediante una combinación de intervenciones tales como exposición, relajación y reestructuración cognitiva). Las sesiones deben tener un rango óptimo de duración total de 16 a 20 horas (A). La biblioterapia basada en los principios del TCC, el ejercicio físico, la información y los grupos de apoyo y el uso de la TCC vía internet, son intervenciones que presentan el mismo grado de recomendación que en los trastornos de pánico.

Respecto a las intervenciones farmacológicas:

- Las benzodiazepinas han demostrado efectividad, pero por lo general no deberían ser usados más allá de 2 a 4 semanas (A). Una revisión sistemática de mala calidad no proporcionó evidencia suficiente para evaluar el tratamiento a largo plazo con BDZ. Todos los ECA que evaluaron las BDZ fueron a corto plazo.

- Una revisión sistemática y varios ECAs objetivan que los antidepresivos (imipramina, paroxetina, sertralina, escitalopram y venlafaxina a dosis no mayor de 75 mg) mejoraron los síntomas al cabo de 4 a 28 semanas comparados con placebo (A). Los ECAs no encontraron diferencias significativas entre estos antidepresivos. Salvo que este contraindicado, un ISRS dado su perfil de seguridad podría ser utilizado (A). Si esta con-

traindicado o no hay mejoría después de 12 semana, se prescribirá otro antidepresivo u otra alternativa terapéutica basada en la evidencia disponible (D).

- La combinación rutinaria de fármacos y tratamiento psicológico no es recomendada en el tratamiento inicial. No hay pruebas consistentes de mayor eficacia respecto al tratamiento por separado (A).

Como sucede con el seguimiento de los trastornos de pánico, hay alguna evidencia de que el tratamiento a más largo plazo puede ser necesario (B). Parece que debemos continuar el tratamiento con el fármaco durante seis meses en los pacientes que responden en las 12 semanas iniciales (A). A largo plazo las mejoras pruebas de efectividad con fármacos en la prevención de recaídas son para los ISRS (escitalopram, paroxetina) (A). Considerar también la terapia cognitivo-conductual ya que puede reducir las tasas de recaídas mejor que el tratamiento farmacológico.

Seguridad de los tratamientos

- Todos los pacientes a los que se prescribe antidepresivos deberían ser informados, al inicio del tratamiento, de sus efectos secundarios potenciales (incluyendo el aumento transitorio de la ansiedad al inicio del tratamiento) y del riesgo de síntomas de discontinuidad/ retirada si el tratamiento es suspendido bruscamente o en algunos casos si una dosis es omitida u, ocasionalmente cuando, se reduce la dosis.

- ECAs y estudios observacionales encontraron que los antidepresivos se asociaron con sedación, mareos, náuseas, caídas y disfunción sexual.

- Existen datos de importantes efectos adversos con algunos ISRS. La paroxetina se ha asociado a un incremento de riesgo de intentos de suicidio no fatales en adultos jóvenes y riesgo de malformaciones cardíacas mayores en niños nacidos de mujeres que tomaban el antidepresivo durante el primer trimestre de la gestación. El síndrome serotoninérgico puede presentarse al asociar ISRS con IMAOs y la venlafaxina puede incrementar la presión arterial y se ha asociado con aumento de síntomas de discontinuidad.

- Los antidepresivos tricíclicos parece que son igual de efectivos pero que incrementan significativamente la tasa de abandonos comparados con los ISRS. - ECAs y estudios observacionales encontraron que las BDZ aumentaron el riesgo de abuso y dependencia, sedación, accidentes laborales y accidentes de tráfico. Si se utilizan en las etapas avanzadas del embarazo o durante la lactancia, pueden causar efectos adversos en los neonatos.

- Un ECA evaluó que la hidroxyzina aumentó la somnolencia y las cefaleas comparada con placebo.

Nivel asistencial recomendado para su abordaje

Hay datos, aunque poco consistentes, que sugieren ventajas de los servicios ofertados en atención primaria como tasas inferiores de pacientes no atendidos y ser preferidos por los enfermos (D).

Limitaciones de los estudios

Limitaciones metodológicas de los estudios, entre otras variabilidad en medidas de resultados, periodos de seguimiento, o sesgos de publicación. En ocasiones las revisiones utilizan medidas de resultado sin una definición clara del término. Las medidas no suelen corresponder a resultados finales que reflejen el verdadero impacto funcional de estos trastornos. La mayoría de los ECAs definen como respuesta clínica la disminución en las puntuaciones de los síntomas medidos en la escala relevante. En las revisiones los autores no intentan estandarizar los métodos, sino que usan las frecuencias de respuesta informadas en cada estudio para calcular el número necesario a tratar. De manera similar, calculan los números necesarios a dañar (NND) a partir de los datos informados en los ensayos.

Bibliografía

- Antony MM, Rowa K. Evidence-based assessment of anxiety disorders in adults. *Psychol Assess*. 2005;17:256-66.
- Baldwin DS, Anderson IM, Nutt DJ et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*. 2005;19:567-96.
- Clinical Evidence (www.evidenciadoclinica.com): Christopher Gale y Mark Oakley-Browne. Trastorno de ansiedad generalizada. Fecha de búsqueda: febrero de 2005. Shailesh Kumar y Mark Oakley-Browne. Trastorno de pánico. Fecha de búsqueda: septiembre de 2003.
- Davidson JR, Bose A, Wang Q. Safety and efficacy of escitalopram in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:1441-6.

Jorm AF, Christensen H, Griffiths KM. Effectiveness of complementary and self-help treatments for anxiety disorders. *Med J Aust*. 2004;181 7 Suppl:S29-46.

Kapczinski F, Lima MS, Souza JS, Schmitt R. Antidepresivos para el trastorno de ansiedad generalizada (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). Fecha de la modificación más reciente: 26 de febrero de 2003.

McIntosh A, Cohen A, Turnbull N, Esmonde L, Dennis P, Eatock J, Feetam C, Hague J, Hughes I, Kelly J, Kosky N, Lear G, Owens L, Ratcliffe J, Salkovskis P. Clinical guidelines for the management of anxiety. Management of anxiety (panic disorder, with or without agoraphobia, and generalised anxiety disorder) in adults in primary, secondary and community care. London (UK): National Institute for Clinical Excellence (NICE); 2004. p. 165 [151 references].

Mitte K. Meta-analysis of cognitive-behavioral treatments for generalized anxiety disorder: a comparison with pharmacotherapy. *Psychol Bull*. 2005;131:785-95.

Linden M, Zubaegel D, Baer T et al. Efficacy of cognitive behaviour therapy in generalized anxiety disorders. Results of a controlled clinical trial (Berlin CBT-GAD Study). *Psychother Psychosom*. 2005;74:36-42.

Stein MB, Pollack MH, Bystritsky A, Kelsey JE, Mangano RM. Efficacy of low and higher dose extended-release venlafaxine in generalized social anxiety disorder: a 6-month randomized controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;177:280-8.

van Boeijen CA, van Balkom AJ, van Oppen P et al. Efficacy of self-help manuals for anxiety disorders in primary care: a systematic review. *Fam Pract*. 2005;22:192-6.

van Boeijen CA, van Oppen P, van Balkom AJ, Visser S, Kempe PT, Blankenstein N, van Dyck R. Treatment of anxiety disorders in primary care practice: a randomised controlled trial. *Br J Gen Pract*. 2005;55:763-9.

TABLA 1. Niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones

Fuerza de las Recomendaciones Categorización de la Evidencia

A Basadas directamente en evidencia de categoría Ia (pruebas de metaanálisis y revisiones sistemáticas), Ib (pruebas de al menos un ECA)

B Basadas directamente en evidencia de categoría IIa (Estudios controlados no aleatorizados bien diseñados -cohortes, casos y controles-), IIb (pruebas de al menos otro tipo de estudio cusixperimental) o extrapoladas a partir de evidencia de categoría I

C Basadas directamente en evidencia de categoría III (pruebas de estudios no experimentales, descriptivos), o extrapoladas a partir de evidencia de categoría I o II

D Basadas directamente en evidencia de categoría IV (opiniones, consensos...), o extrapolado de I, II ó III

Abordaje de la intoxicación por drogas de síntesis

F. Caudevilla Gállego

Los nuevos patrones de ocio juveniles asocian con frecuencia el consumo de drogas psicoactivas con fines recreativos. Vinculadas con la cultura de la música electrónica, el *menú psicoactivo* del fin de semana puede incluir sustancias con propiedades farmacológicas y toxicológicas muy diversas. El término *drogas de síntesis* se utiliza para definir sustancias obtenidas mediante procesos químicos, con el objetivo de conseguir nuevas sustancias con propiedades psicoactivas determinadas, que no estén fiscalizadas por los convenios internacionales¹. En realidad las condiciones de esta definición casi nunca se cumplen: la mayoría de las drogas a las que haremos referencia son conocidas durante la primera mitad del siglo XX y en muchos casos utilizadas en clínica hasta su ilegalización. Aunque un abordaje integral del tema precisa detallar múltiples aspectos (culturales, sociales, antropológicos...) la ponencia se centrará en el diagnóstico y tratamiento de algunos cuadros clínicos de intoxicación producidos por estas sustancias.

Antes de abordar la cuestión es importante reflexionar sobre una serie de dificultades:

- Estas sustancias se han popularizado durante las dos últimas décadas, por lo que en muchos casos el Médico de familia (MF) no está suficientemente familiarizado con ellas. La formación en cuestiones relacionadas con drogas ha sido hasta el momento y en general insuficiente entre los profesionales de Atención Primaria.

TABLA 1 Características de algunas drogas de síntesis y su intoxicación

Sustancia	Mecanismo de acción	Características clínicas de la intoxicación	Tratamiento
Gamma hidroxibutirato (GHB, éxtasis líquido)	Interacción con receptores GABA	Disminución de nivel de conciencia en grado variable (puede llegar al coma) que no responde a la administración de flumazenilo ni naloxona. De forma característica el cuadro se revierte de forma espontánea y rápida al cabo de pocas horas	Si aparece bradipnea o hipoxemia, valorar uso de fisostigmina o intubación orotraqueal hasta remisión del cuadro. Medidas generales: posición de seguridad y aspiración de la vía aérea.
Ketamina	Bloqueo de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)	Taquicardia, alteración de la conciencia, discurso desorganizado, alucinaciones y nistagmo.	Disminuir la estimulación sensorial y ubicar al paciente en un ambiente tranquilo Benzodiacepinas de acción corta Aporte de fluidos intravenosos hasta descartar analíticamente la posible rabdomiólisis
Alucinógenos de síntesis (LSD, 2C-B, 2C-I, DOM, 5-MeO-DIPT, 4-AcO-DIPT...)	Agonismo y antagonismo con distintos receptores serotoninérgicos (5-HT ₁ , 5-HT _{2A})	En general síntomas psicológicos con escasa toxicidad orgánica: agitación, ansiedad, angustia, despersonalización, alucinaciones visuales y auditivas	Apoyo psicológico: reorientar al paciente en persona, espacio y tiempo, hablar de forma calmada, recordarle que está bajo los efectos temporales de una droga y que «no se va a volver loco»... Fármacos: Benzodiacepinas o neurolepticos (haloperidol, risperidona...) Evitar fenotiacinas
Éxtasis (3,4-metilendioxi-metanfetamina, MDMA)	Estimulación de la liberación e inhibición de la recaptación de serotonina	Frecuentes: crisis de ansiedad, taquicardia, hipertensión, trismus, bruxismo, midriasis, náuseas... Raras: Hipertermia, hepatotoxicidad, hiponatremia	

- El patrón de consumo más habitual es el policonsumo de distintas sustancias en la misma ocasión. El alcohol y el cannabis están presentes con frecuencia, y no es raro el uso de sustancias con efectos opuestos (estimulantes y depresores) en la misma ocasión. Así, la presentación clínica de la intoxicación puede ser muy variada dependiendo de las dosis de las sustancias, las interacciones farmacológicas y las características del individuo.

- La existencia de un mercado ilegal, no sujeto a controles de calidad ni sanitarios hace que en la mayoría de los casos el usuario no pueda tener la certeza sobre la dosis y la pureza de la droga que está consumiendo, lo que puede facilitar una intoxicación. Las adulteraciones con productos tóxicos no son frecuentes pero deben ser siempre una posibilidad a considerar.

El mercado de las drogas de síntesis se encuentra en constante evolución. Se han descrito más de 200 feniletilaminas y triptaminas de síntesis que, en un momento dado, podrían encontrarse en el mercado. Sin embargo, las sustancias más prevalentes en la realidad son muchas menos. La ponencia se centrará en la presentación de los cuadros clínicos asociados a tres sustancias de uso recreativo: el gamma-hidroxibutirato (GHB), la ketamina y los psicodélicos de síntesis (tabla 1).

GHB

El GHB es un ácido graso de cadena corta, similar al gamma amino butírico (GABA) que cumple funciones como neurotransmisor en el cerebro de los mamíferos, con funciones depresoras del SNC. Sintetizado originalmente como anestésico, se ha descrito su uso como anabolizante en gimnasios ya que estimula la secreción de hormona del crecimiento. En algunos países está aprobado su uso terapéutico en la desintoxicación alcohólica y el tratamiento de las crisis catapléjicas asociadas a narcolepsia.

En espacios recreativos el GHB suele presentarse en pequeños frascos que contienen la sustancia diluida en agua. Además de hidrosoluble el GHB es incoloro y tiene un sabor ligeramente salado. Es habitual el término «éxtasis líquido» para referirse a esta sustancia, aunque los efectos de esta sustancia son diferentes a los del éxtasis (3,4-metilendioxi-metanfetamina, MDMA).

Los efectos buscados por los usuarios recreativos incluyen un estado placentero de relajación y tranquilidad, euforia moderada y locuacidad, relativamente parecidos a los del alcohol en dosis medias. El GHB incrementa las sensaciones de tipo táctil y se ha definido como «afrodisíaco» si bien no existen comunicaciones científicas al respecto.

A las dosis habituales pueden aparecer efectos adversos (bradicardia, hipotensión ortostática, cefalea y más raramente discinesias, distonías o nistagmo). El GHB tiene un margen de seguridad menor que el de otras sustancias y las sobredosis son relativamente frecuentes. La dosis recreativa habitual oscila entre 1 y 2,5 gramos, pero incluso dosis en ese rango pueden llevar a intoxicación. La mezcla con otras drogas de efectos depresores (sobre todo el alcohol, incluso a dosis moderadas) incrementa de forma notable el riesgo de intoxicación. El número de intoxicaciones por GHB atendidas en servicios de urgencias ha experimentado un crecimiento importante en los últimos diez años². Estas intoxicaciones suelen presentarse de forma «epidémica»: el consumo de GHB en espacios de ocio es poco frecuente en comparación con el de otras sustancias, pero cuando en un determinado lugar aparece la sustancia la incidencia de intoxicaciones es frecuente.

La intoxicación por GHB se caracteriza por una intensificación de sus efectos depresores: disminución del nivel de conciencia en diferentes grados (pudiendo llegar con frecuencia al coma profundo), que no responde a la administración de flumazenilo ni naloxona³. De forma característica el cuadro se revierte de forma espontánea y rápida al cabo de pocas horas: este hecho es conocido por los usuarios recreativos, motivo por el que muchas intoxicaciones no llegan a los servicios de urgencias.

En cualquier caso la intoxicación por GHB debe considerarse como una urgencia médica: en ocasiones el coma puede ser profundo y causar la muerte por depresión respiratoria o broncoaspiración². El diagnóstico del cuadro es clínico sin que existan pruebas analíticas disponibles en la práctica para poder ayudarnos. En la mayoría de las ocasiones basta con colocar al paciente en posición de seguridad y aspirar la vía aérea si es necesario. La saturación arterial de oxígeno (SaO₂) debe ser monitorizada mediante un pulsioxímetro. Si aparece bradipnea y disminución de la SaO₂ puede ser necesaria la intubación endotraqueal. La fisostigmina es un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa que se ha utilizado con éxito para revertir el coma durante la intoxicación. Debido a sus efectos

TABLA 2 Nuevos psicodélicos de síntesis

Nombre	Fórmula química	Vía de administración	Duración de efectos	Dosis habitual
2C-B, nexus, afro	4-bromo-2,5-dimetoxifeniletilamina	Oral, intranasal	4-8 horas	12-24 mg
2C-I	4-iodo-2,5-dimetoxifeniletilamina	Oral	6-10 horas	14-22 mg
2C-T-7, blue mystic	4-propiltio-2,5-dimetoxi			
feniletilamina	Oral	8-15 horas	10-30 mg	
DOM, STP	4-metil-2,5-dimetoxianfetamina	Sublingual	14-20 horas	3-10 mg
DMT	Dimetiltriptamina	Fumada, intramuscular	Hasta 1 hora	50-100 mg
5-MeO-DMT	5-metoxi-dimetiltriptamina	Fumada	10 minutos	5-20 mg

adversos la recomendación más aceptada es utilizarla en medio hospitalario en aquellos pacientes con bradipnea, disminución de nivel de conciencia e hipoxemia, con el objetivo de evitar la intubación endotraqueal⁴.

Ketamina

Es un anestésico sintetizado en 1962, que produce un tipo de anestesia llamada «disociativa» caracterizada por analgesia, sedación ligera, inmovilidad absoluta y amnesia. Induce depresión respiratoria con muy escasa frecuencia y conserva el reflejo faríngeo. Al finalizar sus efectos puede inducir un estado alterado de conciencia caracterizado por alucinaciones, despersonalización, desrealización y cambios en el ánimo (estado de emergencia). En clínica su uso está limitado a algunas circunstancias en las que es deseable la anestesia sin afectar al nivel de conciencia en pediatría, obstetricia y curas de quemados.

La vía de administración más frecuente en usuarios recreativos es la intranasal (20-80 mg): los efectos se inician a los 5-10 minutos y duran dos horas aproximadamente. La ketamina a dosis bajas produce un cambio general en el estado de conciencia acompañado de pérdida de coordinación, dificultad para andar, hablar y moverse, etc... Los efectos psicodélicos se incrementan al aumentar la dosis, pudiendo llegar a presentarse estados disociativos, en el que es prácticamente imposible andar o moverse, se anulan las percepciones a través de los sentidos y se desvanece la percepción del tiempo⁵. La ketamina puede desencadenar brotes psicóticos, crisis de angustia y alteraciones del sueño. El consumo crónico se ha asociado con problemas de memoria, dificultades de concentración, aprendizaje de nuevas situaciones, comprensión de metáforas y evaluación del propio comportamiento. Por último, la ketamina, además de producir una gran tolerancia farmacológica, parece tener un alto potencial adictivo a nivel psicológico⁵.

La intoxicación aguda suele cursar con taquicardia, alteración de la conciencia, discurso desorganizado, alucinaciones y nistagmo. Además de las medidas de soporte habituales, es conveniente disminuir la estimulación sensorial y ubicar al paciente en un ambiente tranquilo, utilizando benzodiazepinas de acción corta si es necesario. Es recomendable el aporte de fluidos intravenosos hasta descartar analíticamente la posible rabdomiolisis derivada del consumo y dejar al paciente en observación hasta la normalización clínica⁴.

Psicodélicos de síntesis

La LSD (dietilamida de ácido lisérgico) constituye el paradigma de las drogas psicodélicas (alucinógenas) de síntesis. Descubierta en 1938, es un compuesto de la familia de las indolaminas similar a ciertas plantas alucinógenas (*Ipomaea* sp., *Rivea corymbosa*...) utilizadas sacramentalmente en América Latina. Actúa como agonista y antagonista de distintos subtipos de receptores 5-HTP1 y 5-HTP2, fundamentalmente a nivel del lóbulo temporal, sistema límbico y núcleos del rafe.

La LSD es el psicoactivo conocido de mayor potencia, ya que sus efectos se manifiestan en el rango de los microgramos (µg). La dosis umbral es de 10-20 µg alcanzándose efectos completos con 100 µg. La LSD suele venderse en pequeños papeles secantes (generalmente decorados y perforados) que contienen la sustancia impregnada.

Los primeros efectos (que suelen manifestarse como hilaridad incontrollable) aparecen una hora después de la ingesta y la experiencia puede pro-

longarse durante 8-10 horas más. La LSD actúa como un amplificador no selectivo de la conciencia. La experiencia con LSD es muy sensible a factores como la personalidad, experiencias anteriores, estado de ánimo, motivaciones, así como al entorno físico, social y emocional donde se realiza (*set and setting*).

Los peligros que entraña el consumo de LSD son fundamentalmente de tipo psicológico. Los efectos secundarios y complicaciones físicas son casi inexistentes. Un *set and setting* inadecuado hace más probable el que se pueda presentar un «mal viaje»: se trata de un episodio de ansiedad y angustia extremas, acompañado de alucinaciones visuales y auditivas de carácter intensamente desagradable. En ocasiones este cuadro puede ser desencadenante de auto o heteroagresividad. Su duración es limitada (habitualmente menor de 24 horas). El cuadro puede tratarse con benzodiazepinas o neurolepticos (haloperidol, risperidona), pero debe evitarse el uso de fenotiacinas o inhibidores de la recaptación de serotonina. El acompañamiento psicológico (hablar de forma calmada, recordando a la persona que está bajo los efectos pasajeros de una droga, orientándole en persona, espacio y tiempo...) suele ser de utilidad.

El uso recreativo de otros psicodélicos de síntesis (tabla 2), derivados de feniletilaminas y triptaminas, es un fenómeno poco extendido hasta el momento. Algunas de estas sustancias pueden adquirirse de forma legal y su uso parece estar difundiéndose en los últimos años desde círculos restringidos a la población general. Las características clínicas y los riesgos para la salud de la mayoría de estas sustancias no son bien conocidos, ya que la experiencia en humanos es escasa. Sin embargo, algunos datos como las muertes asociadas al consumo de 2C-T-7 por vía intranasal⁶ hacen que el uso recreativo de nuevos psicodélicos sea un fenómeno a tener en cuenta de cara al futuro.

Bibliografía

- Henderson G Designer drugs: past history and future prospects. J Forensic Sci. 1988;33:569-75.
- Degenhardt L GHB: Un análisis. Adicciones 2003, 15:167-179
- Espinosa G, Miro O, Nogue S, To-Figuera J, Sanchez M, Coll-Vinent. Intoxicación por éxtasis líquido: estudio de 22 casos Med Clin (Barc) 2001;117:56-8.
- Abanades S, Peiro AM, Farre M. Club drugs: los viejos fármacos son las nuevas drogas de la fiesta. Med Clin (Barc). 2004;123:305-11.
- Jansen KL. The nonmedical use of ketamine, part two: A review of problem use and dependence. J Psychoactive Drugs. 2001;33:151-8.
- Curtis B, Kemp P, Harty L, Choi C, Christensen D. Postmortem identification and quantitation of 2,5-dimethoxy-4-n-propylthiophenethylamine using GC-MSD and GC-NPD.

Bloque 4: vacunas/ACV/incontinencia urinaria/antirretrovirales

Moderador:

J. Puig Barberà

Médico de familia. Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP), Valencia, Área de Vacunología. Centro de Salud Pública de Castellón. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de semFYC. Grupo de Vacunas de la SVMFIC.

Ponentes:

J. Puig Barberà

Médico de familia. Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP), Valencia, Área de Vacunología. Centro de Salud Pública de Castellón. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de semFYC. Grupo de Vacunas de la SVMFIC.

P. Robles Raya

Médico de familia. ABS Sant Just Desvern, Barcelona. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de semFYC. Grupo GERMIAP-Vacunas.

B. Comas Díaz

Médico de familia. Jefe de Unidad de Urgencias. Fundación Hospital Son Llàtzer. IB-Salut, Palma de Mallorca.

M.C. Litago Gil

Médico de familia. Centro de Salud de Estella, Navarra. Miembro de los Grupos de Trabajo de Atención al Mayor de semFYC y de Prevención en el anciano del PAPPs.

E. Bermúdez Moreno

Médico especialista en Enfermedades Infecciosas. Residente de MFyC área 1 Sistema Madrileño de Salud. Grupo de Trabajo VIH-SIDA de semFYC.

La vacuna de la varicela, su impacto en la enfermedad y la relevancia de su uso para la salud de los adultos sanos sin otros factores de riesgo

J. Puig Barberà

Epidemiología de la enfermedad y de la susceptibilidad en el adulto

En el año 2004 se notificaron en España 237.516 casos de varicela¹, que ocurren principalmente en forma de brotes en población infantil². La varicela es causada por un virus ADN, de la familia Herpesviridae, de reservorio exclusivamente humano y denominado virus varicela zóster (VVZ)³.

Dada su alta contagiosidad, a los 14 años de edad el 90% de la población ha estado en contacto con el virus y adquirido de forma natural una protección duradera frente a nuevos episodios. Es preciso notar que el 10% de adultos jóvenes permanece susceptible⁴⁻⁶ y no es hasta los 35 años de edad cuando puede considerarse que menos del 1% permanecen susceptibles a la enfermedad^{4,6}.

La enfermedad infantil suele tener un curso leve, la complicación más frecuente (15%) es la sobreinfección de las lesiones cutáneas⁷. En el adulto los cuadros son más graves, con la aparición (10 a 14%) de neumonía varicelosa y una letalidad, en este caso, del 7 al 15%, según las series⁸⁻¹⁰. Seguramente, una de las situaciones que más incertidumbre provocan al médico de familia son los contactos y cuadros de varicela en embarazadas. Entre las 13 y 20 semanas del embarazo la varicela de la embarazada se asocia a embriopatías en el 2% de los recién nacidos¹¹. La varicela materna, 5 días antes o 2 después del parto, origina cuadros graves (17 a 30%) de varicela neonatal con una letalidad para el recién nacido del 7 al 30%¹².

El VVZ establece una infección latente, acantonado tras la infección primaria en las neuronas de los ganglios sensoriales, desde las que se reactiva décadas después de la infección primaria dando origen a cuadros de herpes zóster. El herpes zóster, afecta principalmente a los adultos (tabla

1), debuta con un cuadro de dolor disestésico, neuropático, de distribución metamérica, seguido de una erupción vesicular que replica la distribución de las raíces sensoriales afectadas. Se estima que a lo largo de la vida el 25% de los que padecieron la infección primaria sufrirán al menos una reactivación del VVZ, con una tasa de incidencia anual de 4 por 1000 personas, aumentando esta incidencia con la edad, siendo del 10 por 1000 en los mayores de 70 o más años. Además de la probabilidad de herpes zóster, con la edad aumenta la probabilidad de neuralgia postherpética, que se caracteriza por algias que persisten un año o más tras el cuadro de zóster, resistentes a los tratamientos y que puede considerarse, por su frecuencia y la afectación en la calidad de vida y capacidad funcional del anciano, como un problema de salud pública (tabla 1)^{13,14}.

Vacunas frente a la varicela y el herpes zóster

Este escenario clínico epidemiológico puede verse alterado por la disponibilidad reciente de vacunas a base de VVZ atenuados, cuya administración se recomienda, a partir del año 2006, por las autoridades sanitarias de las comunidades autónomas en España, a los sujetos susceptibles (historia o anamnesis negativa de episodio previo de varicela) de 11 a 14 años de edad, con objeto de evitar casos futuros de varicela en los adultos jóvenes que han permanecido susceptibles¹⁵.

La introducción de la vacuna de la varicela en los calendarios de vacunación sistemática infantiles es, sin embargo, controvertida¹⁶ al no estar resuelto el número de dosis necesarias para la primovacunación en la infancia^{17,18}, ni el impacto de la vacunación infantil en la incidencia de zóster en el adulto¹⁹⁻²¹.

La prevención de la varicela en el adulto susceptible

El adulto susceptible, sin otros factores de riesgo (inmunodeficiencia o embarazo), puede beneficiarse de la vacunación con una de las dos vacunas disponibles de virus vivos atenuados frente a la varicela, Varilrix[®] de GlaxoSmithKline o Varivax[®] de Sanofi Pasteur. Ambas vacunas están formuladas con cepas de VVZ atenuados (Oka/Rit y Oka/Merck, respectivamente) provenientes de una misma cepa original, denominada cepa Oka. La pauta recomendada para la vacunación del adulto consiste en la administración por vía subcutánea de dos dosis, con un intervalo de uno a dos meses entre ambas.

Vacunas frente a la varicela, efectividad y efectos secundarios

Las pruebas de la efectividad de la vacuna en el adulto son de baja calidad, no se han publicado ensayos clínicos con asignación al azar de los sujetos, con un grupo control, doble enmascaramiento, seguimiento adecuado y número suficiente de sujetos incluidos²². Las estimaciones sobre la efectividad provienen del seguimiento realizado a sujetos que fueron incluidos en estudios de inmunogenicidad y seguridad (tabla 2), a partir de los contactos declarados, la tasa de ataque observada y la comparación de esta tasa de ataque con la esperada. A partir de esta información, la efectividad de la vacuna parece situarse alrededor del 70% para cualquier forma de varicela. Esta efectividad es seguramente mayor para las formas graves, de hecho apenas descritas en los vacunados (tabla 2).

La vacuna es razonablemente segura en el adulto, los efectos secundarios más comunes en adultos ha sido las reacciones locales (primera dosis: 19%, segunda dosis: 31%), exantema local (primera dosis: 3%, segunda dosis: 1%), exantema parecido a varicela (0 a 42 días tras la vacunación, primera dosis: 10%, segunda dosis: 1%, con una media de 14 lesiones, rango 1 a 100), fiebre (> 37,5° C, bucal, primera dosis: 10,2%, segunda dosis: 9,5%). De 251 casos de herpes zóster declarados, en 14 se aisló la cepa Oka y en 12 el VVZ salvaje. Se detectaron varios casos de administración por error de la vacuna de la varicela a embarazadas cuando lo que se había indicado era inmunoglobulina específica. La frecuencia de efectos graves fue de 2,9 por 100.000 dosis^{23,24}.

Prevención del herpes zóster y de la neuralgia posherpética mediante la vacunación

En junio de 2005 se publicaron los resultados de un ensayo clínico largamente anunciado y por tanto muy esperado sobre la eficacia de una vacuna a base de VVZ vivos atenuados dirigida a prevenir los casos de herpes zóster en sujetos de 60 o más años²⁵. La diferencia de esta vacuna frente al zoster, respecto a las mencionadas hasta aquí (vacunas frente a la varicela) estriba en su potencia. Esta vacuna basada en la cepa VVZ Oka/Merck contiene una mediana de 24.600 unidades formadoras de placa, con un mínimo de 19.400, frente a las 1.400 a 2.000 que contienen las vacunas frente a la varicela.

TABLA 1 Incidencia de herpes zóster por grupos de edad y porcentaje de pacientes que desarrollan neuralgia postherpética según la duración de la misma*

Grupo de Edad	Casos de Herpes Zóster	Porcentaje de pacientes con neuralgia postherpética			
		< 1 mes	1 a 6 meses	6-12 meses	> 1 año
	1.000 personas año				
0 a 19	≈ 1,5	10%			
20 a 29	2,2	30%			
30 a 39	2,2	47%	7,5%	7%	
40 a 49	2,5	30%	20%	5%	7%
50 a 59	5,9	29%	25%	4%	
60 a 69	7	15%	22%	16%	34%
≥ 70	? 10	15%	15%	7%	42%

* Modificado de Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia—pathogenesis, treatment, and prevention. N Engl J Med 1996; 335(1):32-42

TABLA 2 Resumen de los estudios identificados sobre la efectividad de las vacunas de la varicela en adultos sanos*

Estudio	Año	Vacuna	N	Dosis	Edad	Duración	Fallos	Efectividad
Ndumbe	1985	Oka/RIT	34	1	18-21	36 meses	2 de 13 (15%)	¿?
Gershon	1986	Oka/ Merck y Oka/RIT	86	1 2 (0-3)	SD	4 años	6 de 86 (7%)	¿?
Gershon	1988	Oka/Merck y Oka/RIT	187	2 (0-3)	17-57	6 años	7 de 16 (40%)	45 a 51%
Kuter	1995	Oka/Merck	757	2 (0-1) 2 (0-2)	13-49	6-12 meses	2 de 46 (4%)	¿?
Ampofo	2002	Oka/Merck y Oka/RIT	461	1, 2 ó 3	17-57	< 12 años	40 de 461 (9%) 19 de 89 (21%)	74% a 78%
Ficha técnica Varilrix™	?	Oka/RIT	1002	2 (0-3)	17 a 28	22 meses	6 de 233 (2,7%)	76% 100% 44 de 447 (9,8%) (> 100 lesiones)

*Modificado de Skull SA, Wang EE. Varicella vaccination—a critical review of the evidence. Arch Dis Child. 2001; 85(2):83-90.

El estudio fue realizado sobre 38.546 individuos de 60 o más años de edad, con antecedentes previos de varicela, asignados al azar a recibir una dosis de la vacuna frente al zóster o placebo, con enmascaramiento de investigadores y participantes, con un seguimiento medio de 3 años.

Los vacunados experimentaron la mitad de casos de herpes zóster que los que recibieron el placebo y los casos de neuralgia postherpética se redujeron el 66% en los vacunados.

La vacuna (Zostavax®; Merck & Co Inc; Whitehouse Station, NJ, EEUU) frente al zóster fue aprobada, en Estados Unidos, a finales de mayo de 2006, para ser administrada en una sola dosis subcutánea, a personas de 60 o más años, con antecedentes previos de varicela y con un sistema inmune competente.

Conclusiones

El médico de familia se enfrenta hoy a dos importantes retos en los que respecta al uso de la vacuna de la varicela en adultos sanos sin otros factores de riesgo, en primer lugar introducir en su práctica la sistemática de conocer si sus pacientes más jóvenes, de menos de 35 años de edad están adecuadamente protegidos frente a la varicela. Para ello puede utilizar los registros clínicos, la serología o la anamnesis. La estrategia más efectiva para reducir la carga de enfermedad en el adulto es vacunar a aquellos con una historia negativa de varicela, mediante dos dosis por vía subcutánea de cualquiera de las dos vacunas disponibles, administradas con un intervalo de ocho semanas entre la primera y segunda dosis.

Cuando esté disponible en nuestro país, la vacuna frente al zóster, que ha demostrado su eficacia en la reducción del riesgo de herpes zóster y neuralgia postherpética, debería recomendarse a todos las personas inmuno-competentes de 60 o más años.

Bibliografía

1. Situación de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. España. Año 2004. [En línea]: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España [última actualización: 2006]. Centro Nacional de Epidemiología. <http://193.146.50.130/htdocs/ve/ve.htm> [Consulta: 2 Aug 2006].
2. Estudio seroepidemiológico: situación de las enfermedades vacunables en España. In: Amela-Heras C, Pachón del Amo I (Ed). Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Saud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología (CNE), 2000. p. 76-7.
3. Weller TH, Witton HM. The etiologic agents of varicella and herpes zoster. Serologic studies with the viruses as propagated in vitro. J Exp Med. 1958;108:869-90.
4. Weller TH. Varicella and herpes zoster. Changing concepts of the natural history, control, and importance of a not-so-benign virus. N Engl J Med. 1983;309:1362-8.
5. Arnedo Pena A, Puig-Barbera J, Pardo Serrano F. Brote de varicela en un centro ocupacional para adultos con disminución psíquica. Med Clin (Barc). 2005;125:95-7.
6. Suárez GA, Otero GL, De La Guerra GV, Iglesia Martínez PP, Solís SG, Rodríguez FA. Prevalencia de inmunidad frente al virus de la varicela y al parvovirus B19 en gestantes de Gijón. Med Clin (Barc). 2002;119:171-3.
7. Díez-Domingo J, Aristegui J, Calbo F, Gonzalez-Hachero J, Moraga F, Pena GJ et al. Epidemiology and economic impact of varicella in immunocompetent children in Spain. A nation-wide study. Vaccine. 2003;21:3236-9.
8. Baren JM, Henneman PL, Lewis RJ. Primary varicella in adults: pneumonia, pregnancy, and hospital admission. Ann Emerg Med. 1996;28:165-9.
9. Choo PW, Donahue JG, Manson JE, Platt R. The epidemiology of varicella and its complications. J Infect Dis. 1995;172:706-12.
10. Gogos CA, Bassaris HP, Vagenakis AG. Varicella pneumonia in adults. A review of pulmonary manifestations, risk factors and treatment. Respiration. 1992;59:339-43.

11. Enders G, Miller E, Craddock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet*. 1994;343:1548-51.
12. Meyers JD. Congenital varicella in term infants: risk reconsidered. *J Infect Dis*. 1974;129:215-7.
13. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: A long term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med*. 1965;58:9-20.
14. Hope-Simpson RE. Postherpetic neuralgia. *J R Coll Gen Pract*. 1975;25:571-5.
15. Epidemiología y Situación Actual. Vacunas: Características y Eficacia/Efectividad. Recomendaciones de Vacunación y sus Implicaciones en Salud Pública. [En línea]: Ministerio de Sanidad y Consumo [última actualización: May 2005]. <http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/enfVacunables/varicela.htm> [Consulta: 2 Aug 2006].
16. Pinot dM, Nardone A. Varicella zoster virus vaccination policies and surveillance strategies in Europe. *Euro Surveill*. 2005;10.
17. Gershon AA. Varicella vaccine—are two doses better than one? *N Engl J Med*. 2002;347:1962-3.
18. Arvin A, Gershon A. Control of varicella: why is a two-dose schedule necessary? *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:475-6.
19. Thomas S, Wheeler J, Hall A. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet*. 2002;360:678-82.
20. Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, Law B, De Serres G. Modelling the impact of immunization on the epidemiology of varicella zoster virus. *Epidemiol Infect*. 2000;125:651-69.
21. Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine*. 2002;20:2500-7.
22. Skull SA, Wang EE. Varicella vaccination—a critical review of the evidence. *Arch Dis Child*. 2001;85:83-90.
23. Black S, Shinefield H, Ray P, Lewis E, Hansen J, Schwalbe J et al. Postmarketing evaluation of the safety and effectiveness of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:1041-6.
24. Wise RP, Salive ME, Braun MM, Mootrey GT, Seward JF, Rider LG et al. Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine. *JAMA*. 2000;284:1271-9.
25. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352:2271-84.

Vacunación en embarazada

P. Robles Raya

La prevención de enfermedades evitables mediante la vacunación es un hecho ampliamente demostrado. El embarazo aún siendo una situación especial no es tan diferente a otros momentos del individuo.

No hay pruebas evidentes de que las vacunas que existen actualmente ocasionen efectos adversos en la mujer embarazada o en el feto, y normalmente el beneficio de vacunar a mujeres embarazadas supera el riesgo potencial cuando la probabilidad de contagio de enfermedad es alta o cuando la infección implique un riesgo para la madre o el feto. Así pues, la vacunación durante el embarazo puede proteger a la embarazada de infecciones prevenibles y evitar al recién nacido la transmisión de determinadas infecciones mediante la inmunización transplacentaria.

Todo esto no resta importancia a la necesidad, siempre que sea posible, de una buena planificación del embarazo con la revisión del calendario vacunal desde las consultas de atención primaria y ginecología en la mujer fértil, así como la información durante el embarazo de las pautas a seguir en el post-parto.

Como normas generales podemos establecer:

1. La administración de vacunas inactivadas no está desaconsejada. Es preferible que su administración se realice en el 2º y 3º trimestre (es decir a partir de las 16 semanas de gestación), aunque se cree que su administración en el 1º trimestre resultaría inocua para el feto.
2. La administración de vacunas atenuadas en el momento actual se considera contraindicada en el embarazo, estando recomendada en la mujer fértil siempre que su administración sea como mínimo un mes antes del embarazo. Existe evidencia, no obstante, de que la administración inadvertida de vacunas parenterales de virus vivos atenuados durante la gestación no produce efectos negativos en el feto. En cualquier caso, si una mujer fuera inmunizada con una vacuna atenuada durante el embarazo o quedara embarazada dentro de las 4 semanas siguientes a la inmunización, debería ser informada de los posibles efectos negativos, aunque por norma general no se recomienda la interrupción del embarazo.

3. Como mención especial se consideran algunas vacunas atenuadas (polio oral, fiebre amarilla, ántrax, BCG...) que pueden estar recomendada en determinadas situaciones (viajes, alto riesgo de contagio...)

4. La inmunización pasiva con inmunoglobulinas en la mujer embarazada no supone ningún riesgo para ella ni para el feto.

Teniendo en cuenta lo anteriormente dicho podemos dividir las vacunas en las embarazadas según el grado de indicación (tabla 1).

Características individuales de cada una de las vacunas:

Gripe. Influenza (virus inactivado): El embarazo es una situación que aumenta el número de complicaciones secundarias a la gripe. Se han realizado estudios que muestran que no existen efectos adversos sobre el feto. Puede administrarse en cualquier trimestre.

Tétanos y difteria (Td). Debe administrarse una dosis de recuerdo a toda embarazada que en los últimos 10 años no haya sido revacunada o completar la vacunación en aquellas que no hayan completado la primovacunación. No existe evidencia de que sea teratogénica pero se recomienda administrar la vacuna a partir del segundo trimestre.

Meningocócica. a) Polisacáridos A+C: vacuna inocua y eficaz en las mujeres embarazadas. No modifica la respuesta posterior del recién nacido a la vacunación;

b) conjugada C: no existe información sobre la inocuidad de ésta vacuna durante el embarazo.

Neumocócica (23 valente). No se conoce ningún efecto adverso en recién nacidos de embarazadas que fueron vacunadas por equivocación.

Hepatitis A. No se ha demostrado la inocuidad de la vacuna aunque no debemos olvidar que el riesgo asociado a la vacunación (vacuna inactivada) comparado con el riesgo en caso de contraer la hepatitis A en la embarazada es mucho menor.

Hepatitis B. La infección por el virus de la hepatitis B en la embarazada puede producir complicaciones serias en la embarazada así como hepatitis crónica en el recién nacido. Así pues ni el embarazo ni la lactancia contraindican la vacunación.

Rabia. La profilaxis post-exposición está indicada a la embarazada debido a la gravedad que la misma enfermedad supone para la embarazada y el feto. La profilaxis pre-exposición sólo está indicada si el riesgo de exposición a la rabia es considerable.

Poliomielitis. a) Salk (parenteral): Vacuna inactivada recomendada en la embarazada si existe situación de epidemia o bien posibilidad de viaje a zonas endémicas; b) Sabin (oral): Contraindicada al tratarse de una vacuna atenuada. Sin embargo si una mujer está expuesta a un alto riesgo de infección que obligue a una protección inmediata contra la poliomieltis, puede administrarse según el calendario recomendado en adultos.

Triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis). No puede obviarse el riesgo que puede suponer para el feto la exposición a la administración de esta vacuna de virus vivos. Debe recomendarse tomar medidas anticonceptivas para evitar quedarse embarazada en los 28 días posteriores a la administración de la vacuna. Si por error una mujer embarazada no inmunizada para la rubéola se le debe explicar el riesgo del síndrome de la rubéola congénita y la necesidad de vacunar inmediatamente en el post-parto. El riesgo del feto de contraer rubéola congénita es de alrededor del 25% en caso que la infección materna se produzca en las primeras 20 semanas de embarazo.

Varicela. Las mujeres embarazadas no deben recibir esta vacuna pues se desconocen los efectos de ésta sobre el feto. Sin embargo si se evidencia claro riesgo de contagio en una embarazada no inmunizada debemos recordar que la virulencia del virus atenuado de la vacuna es siempre menor que la del virus natural, por lo cual, el riesgo para el feto, si lo hubiera, debe ser aún menor. La administración de la IGVZ (inmunoglobulina de la varicela zóster) está siempre indicada en la mujer embarazada vulnerable

TABLA 1
Grado de indicación

Indicación vacuna	Riesgo en el feto	Comentarios
Indicadas en todas las embarazadas		
Gripe	No descritos	Se recomienda administrar a partir de las 14 semanas de embarazo en aquellas pacientes en las que el 2º-3º trimestre coincida con los meses de octubre-marzo (aunque se puede administrar en cualquier momento)
Td (toxoides diftérico tetánico)	No descritos	Se recomienda a partir de primer trimestre y conseguir como mínimo la administración de la segunda dosis entre las semanas 25 y 32 de gestación
Indicadas en situaciones especiales		
Meningococo polisacáridos	No descritos	
Neumococo 23 polisacáridos	No descritos	
Haemophilus influenzae tipo B	No descritos	
Tosferina acelular	No descritos	
Hepatitis A	No descritos	
Hepatitis B	No descritos	
Rabia	Desconocidos	
Polio Salk	Desconocidos	
Polio Sabin	Ninguno confirmado	
Contraindicadas		
Triple vírica	Ninguno confirmado	Se debe realizar la inmunización de toda mujer susceptible en el post-parto
Varicela	Ninguno confirmado	Si se confirma la ausencia de inmunidad debe administrarse en el post-parto

que ha estado expuesta al virus. Debe recomendarse tomar medidas anti-conceptivas para evitar quedarse embarazada en los 28 días posteriores a la administración de la vacuna. Si una embarazada fuera vacunada o bien quedase embarazada en los primeros 28 días post-vacunación debe informarse del posible riesgo para el feto aunque no es razón para interrumpirle embarazo, ya que este riesgo es prácticamente nulo. El riesgo del feto de contraer varicela congénita es de alrededor del 2-3% en caso que la infección materna se produzca en las primeras 20 semanas de embarazo. Si la infección materna se produce entre los 5 días antes o los 2 días posteriores al parto, el neonato puede sufrir una varicela perinatal con elevada mortalidad, debido a que no existe traspaso de anticuerpos maternos.

Fiebre amarilla. No se ha determinado la inocuidad de la vacuna durante el embarazo, es por ello, que la vacuna debe ser administrada solamente si no se puede evitar viajar a una zona endémica existiendo un alto riesgo de exposición. La tasa de infección del feto es baja y no ha sido posible asociarlo a anomalía congénita. A pesar de la aparente inocuidad de esta vacuna, los recién nacidos de estas mujeres deben ser monitorizados de cerca con el fin de descartar los posibles efectos de una infección congénita. Hay que recordar además que la tasa de seroconversión de la embarazada a esta vacuna es menor que en adultos y niños sanos.

Fiebre tifoidea. No hay datos sobre la utilización de la vacuna oral o parenteral durante el embarazo, por lo que se debe evitar su uso. La vacuna atenuada (oral) está totalmente contraindicada y aunque de la vacuna inactivada (parenteral) se desconoce la seguridad durante el embarazo, teóricamente podría utilizarse si existe un alto riesgo de exposición.

La inmunización materna se convierte así en la mejor arma para proteger tanto a la mujer embarazada como al feto. Sin embargo las precauciones especiales que exigen los ensayos clínicos en las embarazadas, la vulnerabilidad que supone el desarrollo fetal y la presión social dificultan conocer realmente las ventajas y contraindicaciones de las vacunas con exactitud. Debemos conseguir que la mujer fértil llegue correctamente inmunizada al embarazo. Si esto no es así, debe quedarnos claro que el embarazo sigue siendo en algunas ocasiones un buen momento para alcanzar una correcta inmunidad y que en todos los casos, el post-parto y la lactancia, son un momento óptimo para conseguirla.

¿Es posible hacer algo en la enfermedad cerebrovascular aguda?

B. Comas Díaz

El ictus o la enfermedad cerebrovascular aguda (ECVA) es el término clínico utilizado para describir la aparición brusca de un déficit neurológico de origen vascular.

Se trata de una de las patologías con una morbimortalidad más elevada en los países industrializados. Constituye la segunda causa de mortalidad en España (primera en la mujer) y es el principal responsable de invalidez en el adulto. Las cifras de incidencia en nuestro país se sitúan alrededor de 200/100.000 habitantes/año. También es la primera causa de ingreso por patología neurológica y la tercera causa de muerte en los países occidentales.

Tradicionalmente se ha considerado al ictus una patología poco grata y ha sido infravalorada, tanto por la población general como por una gran parte del sector sanitario. Existe gran variabilidad en el tratamiento, criterios de ingreso y utilización de servicios de rehabilitación en los pacientes con enfermedad vasculo-cerebral.

Actualmente sabemos que la isquemia cerebral requiere un tiempo determinado, conocido como *ventana terapéutica*, para desarrollar una lesión. Estudios recientes demuestran que la ECVA isquémica se beneficia de un tratamiento precoz, y que un adecuado manejo terapéutico en la fase aguda puede minimizar el tamaño de la lesión cerebral, modificando ostensiblemente la evolución de la enfermedad.

De todo ello se deduce la necesidad de considerar el ictus agudo como una *urgencia médica*, y el objetivo fundamental para la eficacia de los tratamientos en la fase aguda será recortar el tiempo que transcurre entre el inicio de clínica y el tratamiento. El mensaje más importante es que el paciente debe ser trasladado lo más urgentemente posible a un centro hospitalario, en las mejores condiciones posibles.

Una vez detectado el ictus es fundamental la *comunicación y coordinación entre distintos niveles asistenciales*. De poco sirve que el paciente con un ictus llegue rápido al hospital si en el servicio de Urgencias se va a demorar la atención especializada. En muchas áreas sanitarias se dispone del «código ictus», que es activado cuando existe la sospecha diagnóstica de ictus en el paciente que está siendo trasladado al hospital. La exploración

más importante que no debe retrasarse es la TC cerebral, ya que el objetivo inicial es distinguir un infarto cerebral, de una hemorragia intraparenquimatosa o una hemorragia subaracnoidea.

La implantación de un Código Ictus (notificación y traslado urgente del paciente) podría permitir la reducción del tiempo de llegada al hospital y agilizar la puesta en marcha de los procesos diagnósticos y terapéuticos en el paciente con ictus.

Una vez que desde Atención Primaria hemos identificado al paciente con ictus deberemos solicitar una ambulancia medicalizada para su traslado al Hospital. En la primera valoración no podremos, en general, predecir el pronóstico del paciente, por lo que actuaremos como en cualquier otra urgencia. Las primeras medidas irán encaminadas al establecimiento de una vía aérea segura y estabilizar las funciones cardiocirculatoria y respiratoria, para garantizar que el enfermo sea remitido al hospital en las mejores condiciones:

1. Comprobar la permeabilidad de la vía aérea (vómito, dentaduras postizas...).
- Colocar sonda nasogástrica y tubo de Guedel cuando existe disminución de nivel de conciencia.
2. Elevación de cabecera de la cama 35-40°, para prevenir broncoaspiraciones.
3. Administrar oxígeno si se sospecha hipoxia, saturaciones < 92%
4. Intubar si es preciso
5. Comprobar el estado circulatorio. Tratar la insuficiencia cardíaca si compromete la perfusión tisular
6. Registrar ECG
7. Control de glucemias capilares.
- Administrar suero fisiológico por vía endovenosa, no en el miembro parético. Administrar glucosa sólo si existe hipoglucemia. Evitar provocar hiperglicemia que puede aumentar la zona infartada.
8. Tratamiento de la hipertermia y de las infecciones.
- Administrar antitérmicos si T° > 37°.
9. Profilaxis de la trombosis venosa profunda y TEP. Valorar uso de heparinas de bajo peso molecular.
10. Cuidado de la vía urinaria. La sonda urinaria solo se colocará si hay retención urinaria o se precisa un estricto control de la diuresis.

Asimismo, es necesario asegurar una lenta transición en la atención desde el medio intra al extrahospitalario incluyendo una adecuada explicación de su programa de rehabilitación y de métodos de autoayuda y una transferencia de información individualizada entre los neurólogos y el médico de familia.

La prevención del ictus, tanto primaria como secundaria, es otra área importante; muchas terapias preventivas, altamente efectivas, se deben de iniciar mucho tiempo antes (prevención primaria) o en todos caso durante la hospitalización aguda y se continúan a lo largo de muchos meses o años.

En cuanto a la prevención primaria la NSA (National Stroke Association) identifica seis factores de riesgo para ECV (HTA, cardiopatía isquémica, fibrilación auricular, diabetes mellitus, hipercolesterolemia y estenosis carotídea) junto con otros cuatro factores de riesgo relacionados con el estilo de vida (sedentarismo, dieta, tabaco y alcohol). Los datos sobre la eficacia de los antiagregantes, en prevención primaria de ictus, proceden de estudios diseñados para evaluarlos en prevención de accidentes cardiovasculares, pero especialmente enfermedad coronaria. Los antiagregantes plaquetarios, básicamente aspirina, no han demostrado eficacia en prevención primaria y sí un aumento del riesgo de ictus hemorrágico. La «prevención secundaria» en la enfermedad cerebrovascular es uno de los principales componentes de la estrategia para disminuir las tasas de morbi-mortalidad asociadas al ictus. El riesgo de sufrir un nuevo ictus en los pacientes que ya han padecido uno es muy elevado, especialmente en los primeros 30 días. Se calcula que, aproximadamente, el 40% de los que han sobrevivido a un AIT o un ictus, padecerán otro en el plazo de 5 años. Muchos pacientes presentan factores de riesgo modificables, sobre los que se debe incidir, pero además, por el hecho de padecer ECV tienen riesgo añadido sobre el que podemos actuar con tratamiento médico. Exceptuando los casos con cardiopatía embolígena, en los que el tratamiento de elección son los anticoagulantes, los antiagregantes son los fármacos indicados en la mayoría de los pacientes. En cualquier caso las reducciones de riesgo obtenidas hasta el momento con el ácido acetil salicílico no van más allá de un 20 a 25 por ciento y se continúan planteando interrogantes en cuanto a la dosis a utilizar, aunque hay datos que

favorecen el uso de dosis medias-bajas por presentar un mejor cociente entre eficacia y riesgo de efectos adversos graves.

La ticlopidina se ha comparado a placebo, en pacientes con ECV, reduciendo el riesgo de ictus, IAM o muerte vascular un 23% después de 2 años¹. Comparada con aspirina, la ticlopidina redujo el riesgo de ictus o muerte un 12% (p = 0,05), y un 21% el riesgo de ictus, mortal o no, tras tres años de tratamiento en 3.069 pacientes con AIT o ictus minor previo². Sin embargo este mayor efecto se acompaña de una mayor incidencia de efectos secundarios, algunos graves aunque infrecuentes como la neutropenia y otros frecuentes aunque menos graves como rash cutáneo o diarrea.

Esto ha llevado al desarrollo de una nueva molécula derivada de ticlopidina, el clopidogrel, que se ha estudiado en un ensayo clínico (CAPRIE) comparándolo a aspirina, en 19.185 pacientes con enfermedad aterosclerótica (IAM, EVC, enfermedad vascular periférica). La incidencia de accidentes cardiovasculares (IAM o ictus mortales o no, o muerte de causa vascular) en el grupo de clopidogrel fue de 9,8% y en el de aspirina del 10,7%, diferencia (8,7%) que es estadísticamente significativa. Los resultados muestran una baja incidencia de efectos secundarios junto a una reducción significativa del riesgo de nuevos episodios vasculares, incluida la muerte de origen vascular frente al grupo tratado con Aspirina.

El médico de familia tiene un papel clave en el abordaje social del ictus. Es necesario que la población general conozca el significado de la enfermedad cerebrovascular, su urgencia, trascendencia y modos de prevenirla. Se deben evitar los retrasos en el tratamiento, en gran parte debidos todavía al desconocimiento de la magnitud del problema por la familia o el propio paciente. El desarrollo y posterior puesta en marcha de programas de formación entre la población, basados fundamentalmente en la identificación de los síntomas de alarma, ayudaría a un tratamiento precoz con lo que se minimizarían las secuelas neurológicas en este tipo de pacientes.

La asistencia sanitaria de la ECVA se realiza básicamente a nivel hospitalario aunque de las actuaciones que se realicen en el ámbito extrahospitalario dependerá en gran parte el pronóstico, estado funcional y secuelas neurológicas del paciente. De ahí la necesidad de crear un modelo de atención sanitaria de la patología vascular cerebral basada en la coordinación entre niveles asistenciales y en el desarrollo de protocolos de actuación conjunta.

El gran reto de la asistencia sanitaria actual al ictus es evitar demoras, posibilitando llevar al enfermo al sitio adecuado, en las mejores condiciones y en el menor tiempo posible, para conseguir minimizar las consecuencias en forma de discapacidad o muerte.

Bibliografía

1. Vivancos J, Gil Núñez A, Mostacero E. Situación actual de la atención al ictus en fase aguda en España. En: En: Gil Núñez A (coordinador). Organización de la asistencia en fase aguda del ictus. GEECV de la SEN. 2003. p. 9-26.
2. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte 2004. www.ine.es , 30 Diciembre 2004.
3. Dávalos A, Castillo J, and Martínez-Vila E. Delay in Neurological Attention and Stroke Outcome. Stroke. 1995;26:2233-7.
4. Mitchell JB, Ballard DJ, Whisnant JP, Ammering CJ, Samsa GP, and Matchar DB. What Role Do Neurologists Play in Determining the Costs and Outcomes of Stroke Patients?. Stroke. 1996;27:1937-43.
5. Gillum LA and Johnston SC. Characteristics of Academic Medical Centers and Ischemic Stroke Outcome. Stroke. 2001;32:2137-42.
6. Jeffner D, Lago A, Tembl J, Villar C. Delay in hospital admission after acute stroke. Rev Neurologia. 1999;27:947-51.
7. Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs and effects on individuals and populations. Lancet. 1999;354:1457-63.
8. Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR, Higashida RT, Rowley HA, Hart RG, Molinari GF, Frederick LS, Roberts HC, Gebel JM, Sila CA, Schulz GA, Roberts RS, Gent M and the PROACT II Investigators. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: The PROACT II trial. Neurology. 2001;57:1603-10.
9. Kaste M, Thomassen L, Grond M, Hacke W, Holtas S, Lindley RI, Roine RO, Gunnar Wahlgren N, Wardlaw JM on behalf of the participants of the 3rd Karolinska Stroke Update, October 30-31, 2000. Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: A Consensus Statement of the 3rd Karolinska Stroke Update, October 30-31, 2000. Stroke. 2001;32:2717-8.
10. Staaf G, Lindgren A, Norrving B. Pure Motor Stroke From Presumed Lacunar Infarct: Long-Term Prognosis for Survival and Risk of Recurrent Stroke. Stroke. 2001;32:2592-6.
11. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. Lancet. 1996;348:1329-39.

12. SALT Collaborative Group. Swedish aspirin low-dose trial of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular events. *Lancet*. 1991;338:1345-9.
13. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. A randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997;349:1641-9.
14. IST. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1997;349:1569-81.
15. Wilterdink, Janet L. MD; Easton, J. Donald MD. Dipyridamole Plus Aspirin in Cerebrovascular Disease. *Archives of Neurology*. 1999;56:1087-92.
16. Grau AJ, Weimar C, Bugge F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC on behalf of the German Stroke Data Bank Collaborators. Risk Factors, Outcome, and Treatment in Subtypes of Ischemic Stroke: The German Stroke Data Bank. *Stroke*. 2001;32:2559-66.
17. Mathers CD, Stein C, Fath DM et al (2002). Global Burden of Disease 2000: versión 2, methods and results. Discussion paper nº 50. World Health Organization, Geneva. Home page: <http://www3.who.int/whosis/discussion-papers>.
18. Barth JD. FACC. IMT for the Elderly? *Stroke*. 2001;32:2443-4.
19. Wehinger C, Stollberger C, Langer T, Schneider B, Finsterer J. Evaluation of Risk Factors for Stroke/Embolism and of Complications Due to Anticoagulant Therapy in Atrial Fibrillation. *Stroke*. 2001;32:2246-52.
20. Bernstein R. Stroke: A Practical Guide to Management. *JAMA*. 2001;286:724-5.
21. Bronnum-Hansen H, Davidsen M, Thorvaldsen P for the Danish MONICA Study Group. Long-Term Survival and Causes of Death After Stroke. *Stroke*. 2001;32:2131-6.
22. Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE, Satterfield MH, Abebe BI, Dicker LW. A meta-regression analysis of the dose response effect of aspirin on stroke. *Arch Intern Med*. 1999;159:1248-53.
23. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency-department diagnosis of transient ischemic attack. *JAMA*. 2000;284:2901-6.

Interacciones del tratamiento para la infección VIH con fármacos habituales en AP. Efectos secundarios habituales del tratamiento antirretroviral

E. Bermúdez Moreno

Muchos antirretrovirales, en especial los IP(inhibidores de la proteasa) y NN(inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos), tienen un gran número de interacciones farmacocinéticas por su carácter inhibidor o inductor del metabolismo, que en ocasiones tienen repercusiones clínicas relevantes. Por otro lado, muchos de los antimicrobianos utilizados en el tratamiento de las enfermedades oportunistas (rifamicinas, antifúngicos imidazólicos, macrólidos, quinolonas) también actúan como inductores o inhibidores enzimáticos. El hecho de que en la actualidad sea una práctica habitual la asociación de ritonavir a dosis bajas con otros IP para potenciar su farmacocinética y que en algunas ocasiones se les asocie otro IP o un NN, hace que se puedan producir interacciones entre tres fármacos a la vez, sin olvidarnos del resto del tratamiento que pueda tomar el paciente, lo que hace muy complejo el manejo de estos pacientes. Aunque las interacciones más importantes son las farmacocinéticas, también existen algunas interacciones farmacodinámicas, a tener en cuenta, como el antagonismo en la fosforilación intracelular que se produce entre AZT y d4T ó entre 3TC y ddC. En la actualidad, debido al tratamiento de los pacientes coinfectados por VHC con interferón y ribavirina, tiene también interés el riesgo de toxicidad mitocondrial con la asociación de ribavirina y didanosina, evitar esta asociación.

Las interacciones metabólicas en el citocromo P-450 se producen por inducción o inhibición de los isoenzimas hepáticos. La inducción enzimática es un proceso lento, habitualmente requiere días o semanas. Los fármacos inductores producirán una disminución de la concentración de los substratos, lo que supone un potencial riesgo de fracaso terapéutico. Las rifamicinas, antiepilépticos como fenitoína, fenobarbital o carbamazepina, así como nevirapina y efavirenz son los principales inductores enzimáticos.

La inhibición enzimática se produce de manera inmediata y dependiente de la concentración del fármaco que actúa como inhibidor. Los principales inhibidores enzimáticos son: IP(en especial ritonavir), delavirdina, antifúngicos azólicos, macrólidos, quinolonas, cimetidina, isoniazida, sulfamidas y trimetoprim.

Es necesario tener en cuenta la posibilidad de interacciones en pacientes que estén con antirretrovirales y utilicen sustancias de abuso. En especial

cabe mencionar que el uso de éxtasis en asociación a inhibidores enzimáticos pueden tener consecuencias graves para el paciente, se han descrito casos de muerte en asociación a ritonavir.

Las interacciones farmacológicas, como hemos podido observar, condicionan numerosas contraindicaciones y precauciones en su uso con otros fármacos. Por lo que, uno de los problemas que se plantean en nuestras consultas es la utilización de fármacos para el tratamiento de diversas patologías en pacientes seropositivos en tratamiento con antirretrovirales. Vamos a incidir en aquellos grupos farmacológicos de mayor uso en atención primaria:

Analgésicos no opiáceos y AINES: Ácido acetilsalicílico, las interacciones estudiadas con los distintos antirretrovirales no tienen relevancia clínica. Diclofenaco, potencial interacción con ritonavir que puede justificar cambios de dosis, monitorización farmacocinética o clínica. Hacen falta estudios que determinen el significado de esta interacción. El tratamiento con naproxeno durante un período de tiempo breve no afecta la cinética de AZT. En cuanto a ritonavir puede reducir la concentración plasmática de naproxeno por incremento de su glucuronidación. Ibuprofeno, potencial interacción con zidovudina y ritonavir que puede justificar ajuste de dosis. El paracetamol puede ser utilizado como analgésico sin grandes problemas, aunque un estudio retrospectivo halló una mayor incidencia de neutropenia en los pacientes que habían tomado zidovudina y paracetamol cuyo riesgo aumentaba con la duración del tratamiento con paracetamol. Otros estudios de esta asociación durante períodos más cortos (7 días) no han hallado cambios en los parámetros hematológicos. Destacar en este grupo la contraindicación de la utilización del piroxicam en pacientes en tratamiento con ritonavir. Al ser ritonavir un inhibidor potente del citocromo P450, pueden darse importantes incrementos en la concentración plasmática de piroxicam aumentando el riesgo de efectos adversos graves (dispepsia, hemorragia digestiva, confusión, nefrotoxicidad), por lo que esta combinación deberá evitarse.

Analgésicos opiáceos: Dextropropodeno y meperidina, contraindicada la asociación de cualquiera de ellos con ritonavir. Alfentanil, buprenorfina, tramadol y codeína son los fármacos con menos posibilidades de interacción. Morfina, monitorizar su eficacia cuando se asocia con ritonavir o nelfinavir; si la asociación es con zidovudina es necesario monitorizar toxicidad de morfina

Antieméticos-procinéticos: Metoclopramida fármaco de elección. Domperidona y ondansetrón también pueden ser utilizados. Cisaprida, contraindicada su asociación con IP, delavirdina y efavirenz

Anti-H₂: Cimetidina, famotidina y ranitidina contraindicada la asociación de cualquiera de estos tres fármacos con delavirdina

Inhibidores de la bomba de protones: Lansoprazol y omeprazol contraindicada la asociación de cualquiera de estos fármacos con atazanavir. El uso de lansoprazol es preferible al del omeprazol por su menor índice de interacciones.

Antibióticos: penicilina y cefalosporina pueden ser utilizados sin problema. En caso de utilización de un macrólido el de elección es la azitromicina que carece de interacciones farmacológicas con los antirretrovirales, contraindicada la asociación de claritromicina con efavirenz. Ciprofloxacino y ofloxacino son fármacos seguros, lo mismo que los aminoglucósidos y tetraciclinas. Con respecto a los tuberculostáticos destacar el potencial importante de interacciones de la rifampicina y rifabutina. Cotraindicada la asociación de rifampicina con: amprenavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, tipranavir/r y delavirdina. En cuanto a rifabutina, contraindicada su asociación con: saquinavir y delavirdina

Antifúngicos: Entre los de uso más frecuente en atención primaria el miconazol y el fluconazol son los más seguros. Voriconazol es el antifúngico que presenta un mayor número de asociaciones contraindicadas

Antivirales. Famciclovir carece de interacciones conocidas con los antirretrovirales por lo que sería de entrada el fármaco de elección. Aciclovir y valaciclovir pueden ser utilizados con seguridad. Contraindicada la asociación de Ribavirina con didanosina y zalcitavina.

TABLA 1
Toxicidad de cada familia de fármacos antirretrovirales

Familia	Toxicidad	Prevalencia	Clínica
Inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos o nucleótidos ¹	Toxicidad mitocondrial	20-40%	Neuropatía periférica Miopatía Cardiomiopatía Pancreatitis Hepatomegalia Esteatosis hepática Hepatitis Acidosis láctica Mielotoxicidad Alteración tubular proximal renal Lipoatrofia
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos ²	Hipersensibilidad	15-30%	Exantema (variable en extensión y gravedad) Afectación multiorgánica Fiebre
Inhibidores de la proteasa ³	Hiperlipemia Resistencia a la insulina	25-50%	Hipertrigliceridemia Hipercolesterolemia Diabetes mellitus Lipoacumulación intraabdominal
Inhibidores de la fusión	Inflamación dérmica local	60-70%	Dolor Tumoración

¹Excepto Abacavir cuya toxicidad está mediada por hipersensibilidad en vez de por toxicidad mitocondrial.

²Efavirenz puede tener toxicidad neuropsíquica como efecto adverso singular.

³Indinavir puede tener nefrolitiasis e insuficiencia renal como efecto adverso singular. Atazanavir no comporta el riesgo de alteraciones metabólicas común a otros inhibidores de proteasa.

Antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y de serotonina-noradrenalina: Paroxetina y venlafaxina presentan menor potencial de interacciones.

Antidepresivos tricíclicos: Desipramina, maprotilina y nortriptilina son los fármacos que menor número de interacciones presentan.

Benzodiazepinas: Lorazepam, junto con oxazepam y temazepam son las benzodiazepinas más seguras. Desaconsejada la utilización de midazolam y triazolam, por el gran número de interacciones que presentan.

Anticonvulsivantes: Carbamacepina contraindicada su asociación con: indinavir, saquinavir-cgd, delavirdina, efavirenz. Fenitoina y fenobarbital contraindicada la asociación de cualquiera de los dos fármacos con saquinavir-cgd y delavirdina. Lamotrigmina y etosuximida son los que menos potencial de interacciones tienen.

Hipolipemiantes: Pravastatina tiene menor riesgo de interacciones. Contraindicada la asociación de sinvastatina o lovastatina con IP y delavirdina. Atorvastatina, contraindicada su asociación con atazanavir, ritonavir, tipranavir/r y delavirdina. Por último, contraindicada la asociación de fluvastatina con nelfinavir, ritonavir, delavirdina y efavirenz.

Anti-H₁: El fármaco de elección es la cetirizina que carece de interacciones farmacológicas significativas.

Antipsicóticos de uso más frecuente: Contraindicada la asociación de pimozida con IP, delavirdina y efavirenz. Olanzapina es la más segura, risperidona también tiene escasas interacciones.

Hipoglucemiantes orales: Son fármacos seguros en especial la metformina, que carece de interacciones farmacológicas con los antirretrovirales.

Antihipertensivos: Entre los β -bloqueantes el más seguro por sus escasas interacciones es el atenolol. Los calcioantagonistas tienen en general mayor número de interacciones. Otros fármacos como el valsartan, así como el losartan o doxazosina tienen escasas interacciones.

Fármacos frente a la impotencia sexual: Sildenafil, se han descrito potenciales interacciones que puede justificar ajuste de dosis con IP, delavirdina, efavirenz y nevirapina. Tadalafilo y vardenafilo también presentan potencial interacción con IP que requieren ajuste de dosis.

Anticoagulantes orales: Acenocumarol y warfarina presentan potenciales interacciones, que puede justificar ajuste de dosis al asociarse con IP, delavirdina, efavirenz y nevirapina.

Los efectos secundarios de los fármacos antirretrovirales pueden ser agudos o a medio-largo plazo y fármaco-específicos o grupo-específicos. En la tabla 1 se expone la toxicidad de cada familia de fármacos antirretrovirales. En cuanto a los efectos secundarios grupo-específicos:

En el grupo de los AN el efecto secundario más importante es un cuadro de acidosis láctica y esteatosis hepática cuya incidencia es baja pero que si no se reconoce puede llegar a ser mortal. Por tanto, es muy importante efectuar un diagnóstico precoz. El tratamiento consiste en retirar los AN de la pauta antirretroviral y monitorizar los niveles plasmáticos de lactato. El uso de AN también se ha relacionado con el desarrollo de lipoatrofia. Los factores de riesgo del síndrome de lipodistrofia son multifactoriales. Las pautas que incluyen estavudina han evidenciado un mayor riesgo de lipoatrofia.

En el grupo de los NN son el exantema y la hipertransaminasemia los efectos secundarios más importantes.

En la familia de los IP los efectos secundarios más frecuentes son la dislipemia y la resistencia a la insulina. El riesgo es mayor cuando se utiliza ritonavir. Aunque la información es aún escasa, atazanavir no parece compartir los efectos secundarios metabólicos del resto de los IP. La dislipemia se puede manifestar en forma de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia y disminución de HDL-colesterol. La resistencia a la insulina suele ser asintomática, aunque puede desencadenar diabetes con manifestaciones clínicas.

De los efectos secundarios fármaco-específicos destacan los siguientes:

- La reacción de hipersensibilidad asociada al abacavir, es una reacción infrecuente, aunque puede ser mortal. Suele aparecer antes del primer mes y evoluciona de forma rápida. La clínica consiste en fiebre, mialgias,

síntomas respiratorios, gastrointestinales y exantema. Ante un síndrome de hipersensibilidad a abacavir, no se debe volver a utilizar el fármaco.

- El indinavir puede producir litiasis e insuficiencia renal, para evitarlo se recomienda al paciente que ingiera abundantes líquidos.

- El efavirenz puede originar síntomas neurológicos transitorios que suelen desaparecer a las 2-4 semanas y que en pocos casos obligan a interrumpir el tratamiento. En los pacientes con antecedentes psiquiátricos este fármaco debe evitarse si es posible.

Los efectos a largo plazo van a ser consultados con relativa frecuencia por los pacientes a su médico de familia. Por tanto, conviene destacar los efectos secundarios a largo plazo, que son de carácter metabólico, es decir, la lipodistrofia, la dislipemia, y la resistencia a la insulina, estos dos últimos ya comentados al hablar de los IP. El síndrome de lipodistrofia se caracteriza por la presencia, combinada o no, de pérdida de grasa periférica (lipodistrofia) y de acumulo de grasa central (lipoacumulación). En la actualidad, la etiopatogenia de la lipodistrofia es desconocida. Aunque se considera como un efecto secundario del tratamiento antirretroviral, no queda claro si éste es la única causa de este problema. La estimación de lipodistrofia moderada o severa al cabo de 2 años, en pacientes en tratamiento, es del 20%.

En resumen, se debe monitorizar la tolerancia y los efectos secundarios agudos del tratamiento antirretroviral durante las primeras 2-4 semanas, llevando a cabo los cambios necesarios en función de los fármacos implicados en estos efectos. Solicitar al inicio del tratamiento un perfil lipídico y monitorizar cada 2-4 meses los niveles de glucemia, colesterol y triglicéridos en plasma.

Bibliografía

- Iribarren JA, Labarga P, Rubio R et al. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Diciembre 2005).
- Blanch J, Martínez E, Rousaud A, Blanco JL, García-Viejo MA, Peri JM et al. Preliminary data of a prospective study on neuropsychiatric side effects after initiation of efavirenz. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;27:336-43.
- Falco V, Rodríguez D, Ribera E, Martínez E, Miro JM, Domingo P et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2002;34:838-46.
- Martínez E, Mocroft A, García-Viejo MA, Pérez Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas J et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet.* 2001;357:592-8.
381. Dube MP, Zackin R, Tebas P et al. Prospective study regional body.
- Hetherington S, McGuirk S, Powell G, Cutrell A, Naderer O, Spreen B et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther.* 2001;23:1603-14.
- <http://www.hiv-druginteractions.org/>
- <http://www.interaccioneshiv.com/>