

# ACTUALIZACIONES

## Posibles usos terapéuticos del cannabis

### Moderador y ponente:

F. Caudevilla Gállego

Médico de Familia. Consejería de Justicia y Administraciones Públicas, Madrid.  
Miembro del GdT Intervención en Drogas de la semFYC.

La evidencia que proporciona la literatura científica debe ser la herramienta principal para tomar decisiones sanitarias. Pero algunas cuestiones traspasan el ámbito científico, mezclando aspectos biomédicos, con otros sociales, políticos y morales. Uno de los más claros ejemplos lo encontramos en el debate sobre los usos terapéuticos del cannabis.

El cannabis es una droga utilizada desde hace más de cuatro mil años con fines industriales, terapéuticos, sacramentales y recreativos. A pesar de las sanciones legales que se aplican en todo el mundo por su tenencia o consumo, es la droga ilegal más consumida. En España, el 28,6% de la población entre 15 y 64 años lo ha probado y el 8,7% lo ha utilizado en el último mes. En la población escolar entre 14 y 18 años estas cifras son más elevadas (36,2% y 20,1%)<sup>1</sup>.

Los principios activos de la planta (*Cannabis sativa* o *Cannabis indica*) responsables de sus efectos biológicos y psicológicos son los cannabinoides, estructuras carbocíclicas con 21 átomos de carbono y tres anillos, muy liposolubles. Los principales son el delta-9- tetrahidrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC), el cannabidiol (CBD) y cannabinol (CBN) aunque se han descrito 66 cannabinoides distintos en la planta. Así, el efecto psicoactivo puede variar con distintas variedades de la planta, en la que los cannabinoides se expresan en diferentes proporciones. El CBD, por ejemplo, atenúa los sentimientos de ansiedad y pánico producidos por altas dosis de  $\Delta^9$ -THC<sup>2</sup>.

En la última década se ha descubierto el sistema biológico a través del cual los cannabinoides actúan de forma específica. Se han caracterizado receptores de membrana: CB-1 (distribuido de forma amplia en ganglios basales, hipocampo y cerebelo) y CB-2 (sistema inmune) a los cuales se ligan cannabinoides sintetizados por el propio organismo (cannabinoides endógenos: anandamida y 2- araquidonilglicerol), constituyendo el sistema cannabinoide endógeno (SCE)<sup>3,4</sup>. A estos receptores se ligan también los cannabinoides de la planta de forma específica.

El SCE es el sustrato neurofisiológico que explica los efectos biológicos y psicológicos del cannabis. Distintos modelos de investigación básica y en animales de experimentación sugieren que el SCE interviene en el control de múltiples procesos biológicos en todos los vertebrados, en algunos casos de forma muy importante (tabla 1). Así, el uso de agonistas y antagonistas del SCE que puedan ser útiles en terapéutica es una estrategia farmacológica prometedora.

El cannabis se incluyó inicialmente en Lista I de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes, que incluye sustancias con "nulo uso terapéutico y muy tóxicas para la salud". Así, la evaluación de los cannabinoides mediante ensayos clínicos en el tratamiento de distintas patologías ha sido prácticamente nula a pesar de que el uso de la planta con fines médicos está documentado desde el año 2000 aC. El descubrimiento del sistema cannabinoide endógeno, el interés de la industria farmacéutica en la síntesis de agonistas y antagonistas útiles en terapéutica y el cambio en la percepción social sobre el cannabis, sobre todo entre los segmentos más jóvenes de la población han modificado esta situación.

Existen ya varios cannabinoides disponibles en terapéutica con indicaciones establecidas, aunque no todos están comercializados en España. El dronabinol es la forma sintética del  $\Delta^9$ -THC, aprobado por la FDA para el tratamiento de las náuseas y vómitos refractarios provocados a qui-

TABLA  
1

### Algunas funciones del sistema cannabinoide endógeno

Regulación de la actividad y coordinación motora

Modulación de respuestas al estrés y dolor

Regulación de procesos de memoria, aprendizaje, motivación, emociones y mecanismos de recompensa

Regulación de la secreción hormonal

Control del vómito, la temperatura y el apetito

Control de la inmunidad y del desarrollo neuronal

Regulación de la tensión arterial, frecuencia cardíaca y broncodilatación

Regulación del sistema opioide

mioterapia y síndrome de anorexia-caquexia asociado a sida, cuya eficacia ha sido puesta de manifiesto en revisiones sistemáticas<sup>5,6</sup>. Tanto el dronabinol como la nabilona (análogo sintético del THC) se administran por vía oral, lo que constituye uno de sus principales inconvenientes, ya que los cannabinoides son compuestos muy liposolubles y su biodisponibilidad por vía oral es muy variable. Los sprays con cannabinoides extraídos de la planta para administración sublingual son una alternativa interesante: existe ya una forma comercial aprobada en Canadá, avalada por un metaanálisis<sup>6</sup> y ensayos clínicos (uno de ellos en curso en Cataluña), si bien son necesarios estudios con un mayor número de pacientes y tiempo de seguimiento. Según una revisión sistemática<sup>7</sup>, el antagonista rimonabant puede ser una opción eficaz en el tratamiento del tabaquismo. Sin embargo, también se ha señalado un incremento del riesgo de presentar efectos adversos psiquiátricos, incluyendo el suicidio, en pacientes en tratamiento con este antagonista, lo que puede limitar su uso<sup>7,8</sup>.

Pero el aspecto más importante de la cuestión está en la automedicación con hachís o marihuana. Distintas encuestas retrospectivas señalan que entre el 10-36% de los pacientes con patologías como cáncer de mama, VIH-sida, esclerosis múltiple o dolor de origen neuropático han utilizado marihuana para aliviar síntomas de sus enfermedades. Entre un 30 y un 60% de estas personas refieren alivio de sus síntomas<sup>9,10</sup>. Este hecho contrasta con la escasez de ensayos clínicos aleatorizados publicados en los que el objeto de investigación es la marihuana (entre 2000 y 2008 sólo se encuentran 8, que incluyeron a un total de 248 pacientes con un seguimiento medio de 7 días). La falta de investigación sobre la planta del cannabis suele atribuirse a los riesgos derivados de la vía de administración (fumada) o a la dificultad de obtener productos con concentraciones homogéneas. Siendo esto cierto, también hay que considerar otros elementos importantes como el desinterés de la industria farmacéutica en un producto del que no se puede obtener beneficio o las obstrucciones burocráticas, trabas legales y prejuicios de tipo moral para la investigación con sustancias fiscalizadas.

La automedicación con marihuana es una realidad en nuestras consultas aunque no preguntemos por ella. Para abordarlo, la entrevista clínica y las herramientas de comunicación propias de nuestra Especialidad son la estrategia más adecuada y eficiente. La valoración debe hacerse de forma individualizada considerando factores como el tipo de patología del paciente, su edad y grado de madurez, grado de control de síntomas con medicación convencional, experiencia previa, creencias y expectativas con respecto al cannabis, posibles interacciones farmacológicas o contraindicaciones de tipo médico, etc. Nuestro papel nunca debe ser el de juzgar, prohibir, condenar, fomentar o promover, sino el de ofrecer información objetiva y basada en la evidencia científica para ayudar a las personas a tomar las decisiones más adecuadas para su salud en cada situación.

**TABLA 2** Principales fármacos relacionados con el SCE

Nombre	Composición	Indicaciones	Mecanismo acción
Dronabinol (Marinol®)	Forma sintética del $\Delta^9$ -THC	Nauseas y vómitos asociados a quimioterapia Síndrome de caquexia anorexia asociado a sida	Agonista receptores CB-1
Nabilona (Cesamet®)	Análogo del $\Delta^9$ -THC	Nauseas y vómitos asociados a quimioterapia Síndrome de caquexia anorexia asociado a SIDA Tratamiento coadyuvante del dolor	Agonista receptores CB-1
Tetrahidrocannabinol/ Cannabidiol (Sativex®)	Extracto de cannabis con concentración fija de cannabinoides para administración sublingual	Tratamiento sintomático del dolor en esclerosis múltiple Tratamiento analgésico coadyuvante en cáncer en fases avanzadas	Agonista receptores CB-1
Rimonabant (Acomplia®)	Cannabinoide sintético	Tratamiento adyuvante en obesidad y sobrepeso en pacientes con factores de riesgo cardiovascular	Antagonista receptores CB-1

### Bibliografía

- Informe de la encuesta estatal sobre uso de drogas en estudiantes de enseñanzas secundarias (ESTUDES) 2006-2007 Dirección General del Plan Nacional Sobre Drogas. Observatorio español sobre drogas. Madrid; 2007.
- González S, Sagrado O, Gómez M, Ramos JA. Química y metabolismo de los cannabinoides. En: Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides (Ed). Guía Básica sobre los Cannabinoides: Madrid, Dirección General del Plan Nacional Sobre Drogas; 2002.
- Gómez-Ruiz M, Hernández M, De Miguel R, Ramos JA. An overview on the biochemistry of the cannabinoid system. Mol Neurobiol. 2007;36:3-14.
- De Petrocellis L, Cascio MG, Di Marzo V. The endocannabinoid system: a general view and latest additions. Br J Pharmacol. 2004;141:765-74.
- Tramer MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. BMJ. 2001;323:16-21.
- Iskedjian M, Bereza B, Gordon A, Piwko C, Einarson TR. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. Curr Med Res Opin. 2007;23:17-24.
- Cahill K, Ussher M. Cannabinoid type 1 receptor antagonists (rimonabant) for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(4):CD005353.
- Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2007;370:1706-13.
- Page SA, Verhoef MJ, Stebbins RA, Metz LM, Levy JC. Cannabis use as described by people with multiple sclerosis. Can J Neurol Sci. 2003;30:201-5.
- Woolridge E, Barton S, Samuel J, Osorio J, Dougherty A, Holdcroft A. Cannabis use in HIV for pain and other medical symptoms. J Pain Symptom Manage. 2005;29:358-67.

# Actualización en HTA: revisión de los principales estudios publicados en 2006-2008

## Moderador:

A. Martínez Pastor

Médico de Familia. Centro de Salud Torre Pacheco, Murcia. Coordinador de la Unidad Docente de MFyC de Murcia. Miembro del GdT Hipertensión Arterial de la semFYC.

## Ponente:

J.A. Bonet Pla

Médico de Familia. Dirección médica del Consorcio. Hospital General Universitario de Valencia. Miembro del GdT Hipertensión Arterial de la semFYC.

## Revisión de estudios sobre HTA publicados en 2006-2008

En el período 2006-2008 se ha publicado un gran número de artículos en el campo de la HTA. En esta revisión se incluyen ensayos clínicos y metaanálisis sobre tratamiento farmacológico, con resultados sobre eventos cardiovasculares

### Estudios prolongados

UKPDS. *N Engl J Med.* 2008;359

**Objetivo.** Conocer si se mantienen las reducciones de riesgo de enfermedad micro y macrovascular del estudio UKPDS.

**Método.** 884 pacientes seguidos anualmente. 5 años.

**Resultados.** Las diferencias de PA entre grupos desaparecieron a los 2 años de finalizar el estudio. Las diferencias significativas del estudio en el grupo intensivo para los eventos cardiovasculares micro y macro no se mantuvieron, excepto la de enfermedad vascular periférica (P = 0,02).

STENO 2. *N Engl J Med.* 2008;358:580-91

**Objetivo.** Conocer la mortalidad acaecida en los grupos convencional e intensivo, durante 5,5 años más.

**Método.** 130 pacientes con DM2 y MAU.

**Resultados.** Se observó disminución de riesgo absoluto de muerte del 20% (p = ,02) en el grupo intensivo, HR 0,54 (IC 0,32-0,89), HR de muerte cardiovascular 0,43 (IC 0,19-0,94). Se observó disminución RR de eventos del 29%, HR 0,41 (IC 0,25-0,67). El RR de nefropatía fue de 0,44 (IC 0,25-0,77); el de retinopatía fue de 0,57 (IC 0,37-0,88).

### Combinación IECA/ARA

ONTARGET. *N Engl J Med.* 2008;358:1547-59

**Objetivo.** Comparar la eficacia del IECA ramipril, el ARA-II telmisartan y la combinación de ambos en pacientes con enfermedad vascular o DM de alto riesgo.

**Método.** 25.580 pacientes con HTA y un FRCV o ECV fueron aleatorizados a recibir 10 mg/día de ramipril o 80 mg/día de telmisartan, o la combinación de ambos. **Resultados.** El objetivo primario ocurrió en el 16,5% del grupo ramipril y el 16,7% del grupo telmisartan (RR: 1,01; IC 95%: 0,94-1,09). En el grupo de combinación ocurrió en el 16,3%; RR: 0,99; IC 95%: 0,92-1,07; comparado con el grupo de ramipril, se observó riesgo aumentado de nefropatía (13,5% vs 10,2%, P < 0,001).

### Efectos de tratamiento. Comparación de fármacos

JIKEI. *Lancet.* 2007;369:1431-9.

**Objetivo.** Determinar si la adición de valsartan al tratamiento convencional disminuye los eventos cardiovasculares en la población asiática.

**Método.** 3.081 pacientes con HTA y/o enfermedad cardiovascular fueron randomizados a recibir valsartán añadido a su tratamiento habitual o placebo. El objetivo de control de la PA fue < 130 y 80 mmHg.

**Resultado.** El 6,1% de la población intervención y el 9,7% del grupo control habían presentado la variable del *end-point* primario, HR 0,61 (IC 95%: 0,47-0,79; p < 0,00002).

Estudio CASE-J. *Lancet.* 2007;369:1431-39

**Objetivo.** Comparar el efecto a largo plazo de candesartan vs. amlodipino

sobre la incidencia de acontecimientos cardiovasculares en pacientes hipertensos de alto riesgo. Método: 4.703 pacientes hipertensos de alto riesgo.

	Candesartan	Amlodipino	RR (IC 95%)	P
Morbimortalidad CV	134 (5,7)	134 (5,7)	1,01 (0,79-1,28)	0,969
Muerte súbita	11 (0,5)	15 (0,6)	0,73 (0,34-1,60)	0,434
ECBV/ICTUS/AIT	61 (2,6)	50 (2,1)	1,23 (0,85-1,78)	0,282
Episodios cardíacos	43 (1,8)	47 (2,0)	0,92 (0,61-1,39)	0,680
Episodios renales	19 (0,8)	27 (1,1)	0,70 (0,39-1,26)	0,230
Episodios vasculares	11 (0,5)	7 (0,3)	1,57 (0,61-4,05)	0,348

HYVET. *N Engl J.* 2008;358:1887-98

**Objetivo.** Conocer los beneficios y riesgos del tratamiento antihipertensivo en una muestra de pacientes de 80 o más años.

**Población estudio.** 3845 pacientes hipertensos se asignaron aleatoriamente a indapamida 1,5 de liberación retardada o placebo. Si el objetivo de PA no se alcanzaba se podía añadir perindopril 2 o 4 mg.

**Resultados.** El seguimiento fue de 1,8 años. Se observó disminución significativa de la mortalidad por todas las causas (0,79; IC: 0,65-0,95) en el grupo activo, de la aparición de cualquier IAM (0,72; IC: 0,30-1,70), cualquier ICC (0,36; IC: 0,22-0,58) o cualquier evento CV (0,66; IC: 0,53-0,82).

ADVANCE. *Lancet.* 2007;370:804-5

**Objetivo.** Evaluar los efectos de la administración de una combinación de perindopril e indapamida, en la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos. **Método.** 11.140 pacientes se aleatorizaron a una combinación fija de perindopril (2 mg) e indapamida (0,625 mg) o un placebo, junto con su terapia actual.

**Resultados.** El RR de episodios macrovasculares o microvasculares graves se redujo en un 9% (0,91; IC del 95%: 0,83-1,00; p = 0,04). El RR de muerte por enfermedad cardiovascular se redujo en un 18% (0,82; IC del 95%: 0,68-0,98, p = 0,03) y el número de muertes por cualquier causa se redujo un 14% (0,86; IC del 95%: 0,75-0,98, p = 0,03).

### Metaanálisis

Antihipertensivos y cáncer. *J Hypertens* 2008; 26: 622-629.

**Objetivo.** Determinar la asociación entre cáncer y los fármacos antihipertensivos más comúnmente utilizados.

**Fuentes de datos.** Búsqueda sistemática de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de tratamientos antihipertensivos en humanos en: *Medline* (de 1966 a Junio 2007), *Resultados principales.* La *odds ratio* para la presencia de cáncer fue de 0,99 (IC 95%: 0, 80-1,24) para los IECA; 1,12 (IC 95%: 0,87-1,47) para los ARA-II; 1,00 (IC 95%: 0,78-1,32) para los B-B; 0,94 (IC 95%: 0,73-1,19) para los D y 0,95 (IC 95%: 0,79-1,13) para los BCC.

Diabetes de inicio y tratamiento de la HTA. *Lancet.* 2007;369:201-7

**Objetivo.** Valorar los efectos de los distintos grupos de fármacos sobre la aparición de diabetes de novo (NOD).

**Método.** Revisión sistemática hasta septiembre de 2006. 48 grupos aleatorizados en 22 ensayos clínicos. 143.153 participantes sin DM al inicio.

**Resultados.** Las OR (DIU 1) fueron: ARA (0,57; 0,46-0,72, p < 0,0001); IECA (0,67; 0,56-0,80, p < 0,0001); BCC (0,75; 0,62-0,90, p = 0,002); placebo (0,77; 0,63-0,94, p = 0,009); alfabloqueante (0,90; 0,75-1,09, p = 0,30).

Effects of different regimens to lower BP. *BMJ.* 2008;336:1121-3

**Objetivo.** Cuantificar el RR de las reducciones de PA de los diferentes tratamientos en personas jóvenes y adultas. Metaanálisis y meta-regresión para comparar los efectos sobre el indicador primario, eventos cardiovasculares, en dos grupos de edad (< 65 y ≥ 65 años).

**Resultados.** 31 ECA con 190.606 participantes. No se encontraron claras diferencias entre los grupos de edad en los efectos del descenso de la PA ni en cuanto a la aparición de eventos (todos p = 0,24). Tampoco se encontró interacción tratamiento y edad cuando ésta se estableció como variable continua (todos p > 0,09). La meta-regresión no encontró diferencias en los efectos entre los dos grupos de edad para la aparición de ECV.

# Asma: desde el nivel de gravedad al grado de control

## Moderador:

J.E. Cimas Hernando

Médico de Familia. Centro de Salud Contrueces-Vega, Gijón. Miembro del GdT Enfermedades Respiratorias de la semFYC. Coordinador del Grupo de Respiratorio de la SAMFYC.

## Ponentes:

M.A. Llauger Roselló

Médico de Familia. EAP Maragall, Barcelona. Institut Català de la Salut (ICS). Coordinadora del GdT Enfermedades Respiratorias de la camfic y de la semFYC.

P.J. Simonet Aineto

Médico de Familia. EAP Viladecans-2, Viladecans (Barcelona). Gerència Territorial de l'Àrea Metropolitana Sud de l'ICS. Miembro del GdT Enfermedades Respiratorias de la camfic.

En el último año se han publicado nuevas *actualizaciones de las principales guías* sobre el manejo del asma, como "Diagnosis and management of asthma. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)" (enero 2008) y "British Guideline on the Management of Asthma" de la BTS y la SIGN (mayo 2008). Esta última añade a la revisión de la sección de diagnóstico y de las evidencias en el tratamiento, una sección con situaciones especiales como asma ocupacional, asma y embarazo y el asma de difícil control.

Desde el 2007 la biblioteca Cochrane ha incorporado 12 nuevas revisiones sobre asma. Las más innovadoras son sobre eosinófilos en esputo, óxido nítrico espirado fraccionado (OneF), efectividad de las intervenciones educativas en el servicio de urgencias y efectos de la vacunación antigripal. La primera concluye que las intervenciones específicas para el asma basadas en los eosinófilos del esputo son beneficiosas para disminuir la frecuencia de exacerbaciones en adultos. Sobre el uso del OneF para individualizar la dosis de corticosteroides inhalados en comparación con los síntomas clínicos, los resultados muestran sólo diferencias moderadas, por lo que actualmente es incierta esta función del óxido nítrico. Respecto a las intervenciones educativas en el servicio de urgencias, los estudios demuestran que reducen los ingresos posteriores por asma al hospital. Sobre la efectividad de la vacunación antigripal para la prevención de las crisis de asma relacionadas con la infección por influenza, permanece la incertidumbre sobre el grado de protección que proporciona la vacuna, aunque sí se indica que existe poca probabilidad de precipitar crisis de asma inmediatamente después de su administración.

La revisión de otros servicios de información clínica como UpToDate, muestra conclusiones y recomendaciones consistentes con las realizadas por la "The National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3, Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Full Report 2007" (es decir, la GINA 2007).

## Clasificación del asma: desde el nivel de gravedad al grado de control

Durante los últimos años se ha clasificado el asma según diferentes criterios: etiología (asma alérgica, de esfuerzo, etc.), fisiopatología (extrínseca, intrínseca) o gravedad (intermitente y persistente leve, moderada o grave). Esta última clasificación ha resultado útil para establecer el tratamiento inicial de un paciente y para unificar criterios. Pero la propia variabilidad de la enfermedad y de la respuesta terapéutica, ha demostrado que no es útil para predecir las necesidades de tratamiento y la respuesta a él; para ello es necesaria una evaluación periódica del control del asma, valorando los síntomas diurnos y nocturnos, la limitación de las actividades, las necesidades de tratamiento de alivio o rescate, la función pulmonar y la presencia o no de exacerbaciones. Estos factores son los que determinan el grado de control de la enfermedad y ayudan a tomar decisiones terapéuticas. De esta manera, ya desde el año 2006, la iniciati-

va GINA promueve clasificar el asma según el grado de control, de manera que se clasifica el asma como controlada, parcialmente controlada o sin control. Se han desarrollado diferentes instrumentos para determinar el grado de control, la mayoría de ellos en fase de validación.

## Novedades en pautas de tratamiento

Si bien no son muchas las novedades en fármacos (eliminación de los CFC en los presurizadores, algunos nuevos dispositivos de inhalación, la introducción de los anti-IgE en asma alérgica grave no controlada, etc.), la variabilidad de la enfermedad lleva también a la variabilidad en las pautas de tratamiento. Así, se ha estudiado el uso de la combinación de budesonida-formoterol como terapia de rescate, e incluso, utilizar esta combinación o similares totalmente a demanda como tratamiento de mantenimiento de la enfermedad. Todas estas pautas deben continuar el proceso de revisión y validación, respetando en todos los casos que el uso de LABA debe ir siempre asociado a un CI. La valoración del grado de control es el factor determinante para tomar decisiones de aumentar, seguir o disminuir el tratamiento. Hay diferentes alternativas para aumentar el nivel de tratamiento, así como para su disminución cuando se mantiene el buen control en periodos largos de tiempo, por lo que hay que tener en cuenta las características del paciente, sus preferencias, experiencias anteriores y la evolución de la investigación en este campo.

## Asma de difícil control

El tratamiento actual es muy efectivo para el control de la enfermedad. A pesar de ello, hay pacientes no consiguen controlar sus síntomas y se les cataloga como de asma de difícil control, lo que implica en numerosas ocasiones un aumento del número y dosis de los fármacos. El estudio de las causas de este control deficiente lleva a plantear en ocasiones el diagnóstico incorrecto del asma, la existencia de comorbilidad con síntomas similares, factores agravantes no controlados, además del incumplimiento terapéutico.

## ¿Hay novedades en la educación sanitaria?

Sigue siendo un tema pendiente en muchas consultas de atención primaria, y por este motivo es crucial estar atentos a todas las iniciativas que muestren experiencias válidas. Tal vez son los "planes personales de acción" el aspecto en que más se ha publicado en los últimos años en referencia a la educación sanitaria en asma. Estos planes ayudan a los pacientes a hacer cambios en su tratamiento en función del grado de control del asma (síntomas, flujo espiratorio), y según unas pautas establecidas con su equipo de salud. Los resultados son positivos y revisar algunos de estos planes resultará de mucha utilidad.

## Bibliografía

- Cates CJ, Jefferson TO, Rowe BH Vacunas para la prevención de la gripe en pacientes asmáticos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
- Global Initiative for Asthma (GINA), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda (MD): Global Initiative for Asthma (GINA), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI); 2007.
- Petsky HL, Cates CJ, Li AM, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Intervenciones individualizadas con óxido nítrico espirado versus síntomas clínicos para el asma en niños y adultos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
- Petsky HL, Kynaston JA, Turner C, Li AM, Cates CJ, Lasserson TJ, Chang AB. Intervenciones específicas basadas en el recuento de eosinófilos en el esputo versus síntomas clínicos para el asma en niños y adultos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
- Tapp S, Lasserson TJ, Rowe BH. Intervenciones educativas para adultos que asisten al servicio de urgencias por asma aguda (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
- The British Thoracic Society. Scottish Intercollegiate Guidelines Network British Guideline on the Management of Asthma. Thorax. 2008;63 Suppl 4:iv1-121.]



# Enfermedad cardiovascular y nefropatía

## Moderador:

J.M. Lobos Bejarano

Médico de Familia. Centro de Salud Villablanca, Madrid. Coordinador del GdT Enfermedades Cardiovasculares de la semFYC.

## Ponentes:

R. Alcázar Arroyo

Especialista en Nefrología. Hospital Infanta Leonor, Madrid. Director de la Acción Estratégica de la Sociedad Española de Nefrología (SEN).

I. Egocheaga Cabello

Médico de Familia. Centro de Salud Isla de Oza, Área 6, Madrid. Miembro del GdT Hipertensión Arterial de la semFYC.

## Documento de consenso SEN-semFYC sobre enfermedad renal crónica: resumen ejecutivo

R. Alcázar Arroyo

### Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública importante. Su prevalencia estimada en la población general de nuestro medio está en torno al 11%. Se asocia a una importante morbilidad cardiovascular, así como costes muy significativos.

Un número importante de pacientes con ERC están sin diagnosticar, bien porque no se efectúan controles de función renal, bien porque tienen una ERC oculta (tienen enfermedad renal a pesar de que las creatininas séricas están en el rango de normalidad del laboratorio).

La mejora de la atención y el pronóstico de la ERC deben hacerse mediante planes de detección temprana en la población en riesgo de desarrollo de ERC, lo que implica una estrecha coordinación y colaboración con atención primaria.

Los objetivos generales de este documento de consenso son:

- Promover el manejo óptimo de los pacientes con ERC en el sistema nacional de salud.
- Aportar criterios unificados y concisos de definición y derivación de la ERC, fácilmente asumibles por los profesionales sanitarios.

### Clasificación de la enfermedad renal crónica

La ERC se define como la disminución de la función renal, expresada por un filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o como la presencia de daño renal (albuminuria, hematuria, alteraciones histológicas o de pruebas de imagen) de forma persistente durante al menos 3 meses. Se clasifica en los siguientes estadios:

Estadio	FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Descripción
1	≥ 90	Daño renal con FG normal
2	60-89	Daño renal, ligero descenso del FG
3	30-59	Descenso moderado del FG
	15-29	Descenso grave del FG
5	< 15 o diálisis	Prediálisis/diálisis

Los estadios 3-5 constituyen lo que se conoce habitualmente como insuficiencia renal.

### Recomendaciones

1. Todo paciente con ERC (insuficiencia renal (FG < 60 ml/min y/o daño renal) debe seguir estudios que determinen el estadio evolutivo, la potencial reversibilidad de la enfermedad, el pronóstico y permitan optimizar las opciones terapéuticas (*fuerza de recomendación C*).
2. En todo varón mayor de 60 años con ERC debe descartarse mediante ecografía la presencia de patología obstructiva urinaria (*fuerza de recomendación A*).

3. Los grupos de pacientes en riesgo de desarrollar ERC y a los que se debe efectuar cribado son: mayores de 60 años, o hipertensos, o diabéticos, o con enfermedad cardiovascular, o familiares de pacientes con insuficiencia renal (anexo II) (*fuerza de recomendación B*). El cribado consiste en evaluar el FG y la albuminuria al menos una vez al año.

4. La determinación de creatinina sérica no debe ser utilizada como único parámetro para evaluar la función renal. La estimación del FG a través de ecuaciones es el mejor índice disponible en la práctica clínica para evaluar la función renal. La medida del aclaramiento de creatinina mediante la recogida de orina de 24 horas no mejora, salvo en determinadas circunstancias, la estimación del FG obtenido a partir de las ecuaciones (*fuerza de recomendación A*).

5. Para la estimación del FG recomendamos la fórmula del estudio MDRD (modification of diet in renal disease). Como alternativa puede utilizarse la fórmula de Cockcroft-Gault.

### MDRD

FG estimado = 186 x (creatinina (mg/dL)/88,4)<sup>-1,154</sup> × (edad)<sup>-0,203</sup> × (0,742 si mujer) × (1,210 si raza negra)

### Cockcroft-Gault

Ccr = ([140-edad] x peso [kg])/(Crs [mg/dL] x 72) x 0,85 en mujeres

Las ecuaciones predictivas aconsejan dar el resultado numérico sólo si el FG es inferior a 60 ml/min, pero no si es superior.

6. Las ecuaciones no son adecuadas en las siguientes circunstancias:

- Peso corporal extremo: IMC inferior a 19 kg/m<sup>2</sup> o superior a 35 kg/m<sup>2</sup>.
- Alteraciones importantes en la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares o parálisis).
- Insuficiencia renal aguda.
- Embarazo.
- Hepatopatía grave, edema generalizado o ascitis.

En estos casos se recomienda la utilización de otros métodos para estimar el FG, como el aclaramiento de creatinina convencional (orina de 24 horas) o métodos isotópicos.

7. La excreción urinaria de proteínas debe valorarse de modo preferente como el cociente albúmina/creatinina en muestra aislada de orina (normal < 30 mg/g), preferiblemente en la primera orina de la mañana. Este cociente representa una buena estimación de la proteinuria y evita utilizar la recogida de orina de 24 horas (*fuerza de recomendación A*).

8. La ERC representa un factor de riesgo vascular independiente y aditivo. El riesgo de morbilidad cardiovascular aumenta con el estadio evolutivo de la ERC y es muy superior al riesgo de progresión a insuficiencia renal avanzada. Por tanto, es recomendable su detección y control en el contexto de la valoración y manejo global del riesgo vascular (*fuerza de recomendación A*).

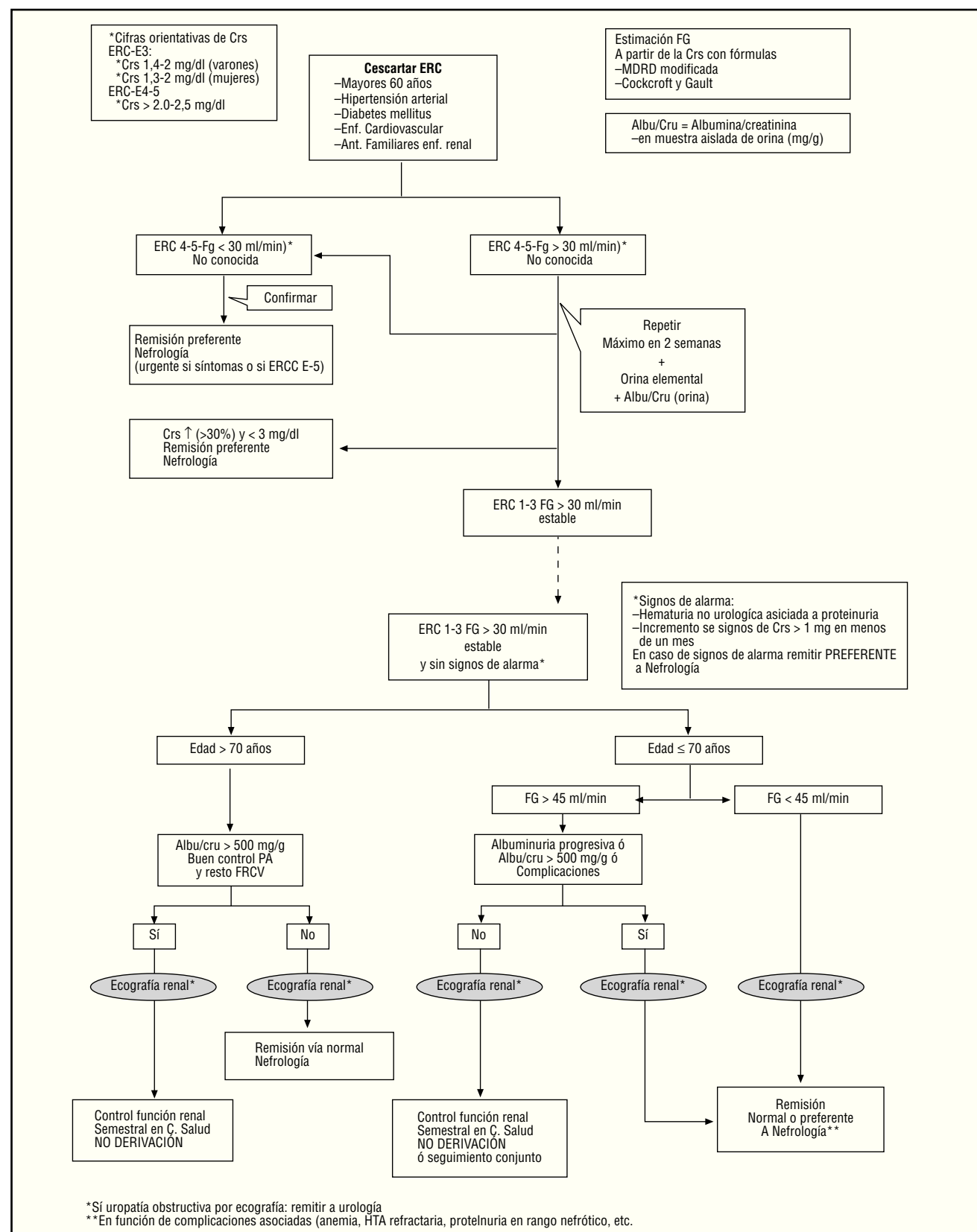
9. En el abordaje global del paciente con ERC debe ponerse especial atención al control de factores de riesgo vascular clásicos (*fuerza de recomendación B*). Los objetivos terapéuticos son:

- Control de PA < 130/80 mmHg (125/75 mmHg si el cociente albuminuria/creatininuria es > 500 mg/g).
- Reducción de la proteinuria (con el objetivo de conseguir un cociente albuminuria < 300 mg/g) con IECA o ARA-II.
- Control de dislipemia: LDL < 100 mg/dL, HDL > 40 mg/dL.
- Control de diabetes: HbA1c < 7%.

10. En el abordaje global del paciente con ERC 3-5 (insuficiencia renal) debe ponerse, además, especial atención en evitar la yatrogenia (*fuerza de recomendación A*):

- Ajustando los fármacos al FG, especialmente en ancianos.
- Evitando en la medida de lo posible la utilización de AINE.
- Usando con precaución la metformina y antidiabéticos orales de eliminación renal (la mayoría) y evitando su uso con FG < 30 ml/min.
- Evitando la asociación no controlada de fármacos que retienen potasio: IECA, ARA-II, diuréticos ahorradores de potasio, AINE, betabloqueantes.

11. La derivación a nefrología se hará teniendo en cuenta el estadio de la ERC, la edad del paciente, la velocidad de progresión de la insuficiencia renal, el grado de albuminuria y la presencia o aparición de signos de alarma\* (fig. 1) (*fuerza de recomendación C*).



**FIGURA 1**

Seguimiento conjunto de pacientes con ERC – nefrología – atención primaria.

En líneas generales:

– Edad > 70 años, ERC estadios 1-3 estable (FG > 30 ml/min) y albuminuria < 500 mg/g, pueden seguirse en atención primaria sin necesidad de derivación, siempre que se mantenga un adecuado control de la PA y del resto de factores de riesgo vascular.

– Edad < 70 años:

- FG > 45 ml/min: remitir si albuminuria creciente o > 500 mg/g, o complicaciones (anemia: Hb < 11 g/dL tras corregir ferropenia, o imposibilidad de controlar factores de riesgo vascular como HTA refractaria). Seguimiento por atención primaria o seguimiento conjunto, según los casos.
- FG < 45 ml/min: remisión a nefrología. Seguimiento conjunto o, en casos seleccionados, por atención primaria.
- Estadios 4-5: remitir a nefrología en todos los casos.

\*Signos de alarma: hematuria no urológica asociada a proteinuria, incremento de la creatinina sérica > 1 mg/dL en menos de 1 mes.

12. La derivación a nefrología para valoración del paciente diabético se hará teniendo en cuenta los criterios anteriores, si bien se remitirá a todo paciente con (fuerza de recomendación C):

- Albuminuria: cociente albúmina/creatinina (confirmada) > 300 mg/g, a pesar de adecuado tratamiento y control de la presión arterial.
- Aumento de la albuminuria a pesar de tratamiento adecuado.
- HTA refractaria (3 fármacos a dosis plenas y ausencia de control).

13. En cada área de salud debe de protocolizarse el seguimiento conjunto entre atención primaria y nefrología, con unos objetivos a cumplir en función del estadio de ERC (fuerza de recomendación C).

## Documento de consenso SEN-semFYC sobre enfermedad renal crónica: aplicación en la práctica clínica de Atención Primaria

I. Egocheaga Cabello

La ERC es una alteración progresiva, con un ritmo de deterioro variable en función de la etiología de la enfermedad renal y del propio paciente. Estudios observacionales han mostrado de forma uniforme un incremento en la morbilidad, en la estancia hospitalaria y en los costes en los pacientes en estadios avanzados de ERC (ERC 4-5) que son remitidos de forma tardía a las consultas de nefrología.

Además, en estadios más precoces (ERC 1-3) se sabe que los pacientes también son subsidiarios de beneficiarse del diagnóstico precoz y del inicio de medidas preventivas de progresión de la ERC y de la patología vascular. El 11% de la población adulta sufre algún grado de ERC, y aproximadamente el 5% tiene ya insuficiencia renal (ERC estadios 3-5).

Los pacientes con ERC deben seguir estudios que determinen el estadio evolutivo, la potencial reversibilidad de la enfermedad, el pronóstico y permitan optimizar las opciones terapéuticas. La evaluación final debe hacerse en función de la evolución analítica en el tiempo. Cualquier control previo permite optimizar el diagnóstico diferencial entre una ERC estable o lentamente progresiva y un proceso agudo, subagudo o de agudización de una ERC.

La uropatía obstructiva es una causa frecuente de ERC, especialmente en varones de edad superior a 60 años. Se ha documentado una clara asociación entre los síntomas y signos de obstrucción del flujo urinario y el riesgo de ERC. Además, es una causa tratable, en la que la corrección de la obstrucción retrasa la progresión de la ERC. Por ello se recomienda la

realización de una ecografía a todo varón mayor de 60 años con ERC.

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado un incremento en el riesgo de ERC en individuos con algunas de las siguientes características: mayores de 60 años, hipertensos, diabéticos, o con enfermedad cardiovascular, pacientes con enfermedades autoinmunes, con antecedentes de insuficiencia renal aguda o familiares de pacientes con insuficiencia renal. Es por ello por lo que, de acuerdo a las Guías K/DOQI y las guías KDIGO sobre ERC, se recomienda efectuar estudios de cribado de ERC a todos estos pacientes. La estimación del FG debe hacerse a partir de ecuaciones que tengan en cuenta la concentración sérica de creatinina.

La evaluación del paciente con ERC o con sospecha debe de incluir la estimación del FG, un sedimento de orina y la determinación de albuminuria en muestra simple de orina. Los cálculos efectuados en muestra simple (cociente albúmina/creatinina) se correlacionan de forma adecuada con la albuminuria en 24 horas.

La importancia de detectar al paciente con ERC no sólo está en la intervención para evitar la progresión de la enfermedad renal, sino para disminuir el riesgo cardiovascular asociado. De hecho, es muy superior el porcentaje de pacientes con ERC que en el seguimiento fallecen de complicaciones cardiovasculares, que los que progresan a un estadio de ERC subsidiario de tratamiento sustitutivo renal. La ERC es un factor de riesgo vascular independiente que es tratable y potencialmente prevenible. Los pacientes con ERC deben considerarse en el grupo de mayor riesgo para desarrollar eventos cardiovasculares y así ha sido recogido en las últimas guías Europeas sobre HTA y en las guías de la American Heart Association y la National Kidney Foundation.

Las medidas terapéuticas a adoptar en los pacientes con ERC deben adaptarse al grado de ERC. En todos los pacientes deben controlarse estrechamente los factores de riesgo vascular clásicos (HTA, dislipemia, diabetes y obesidad).

Una de las principales complicaciones de la ERC en estadios 3-5, especialmente en ancianos, son las derivadas de la yatrogenia, siendo éste uno de los puntos en los que más se debe incidir en el seguimiento de estos pacientes. Tres son los aspectos en los que se debe incidir:

1. Evitar la hiperpotasemia asociada a fármacos. Especial precaución debe tenerse con la asociación de un diurético ahorrador de potasio (espironolactona, amiloride, eplerenona) a otro fármaco que retenga potasio (IECA, ARA-II, AINE, betabloqueantes). En estos casos la monitorización frecuente del potasio sérico es obligada.
2. Evitar pruebas diagnósticas con contrastes yodados y el uso innecesario de AINE, por el riesgo de deterioro de la función renal.
3. Ajustar los fármacos al FG, especialmente en el anciano y en el diabético. En estos pacientes deben utilizarse con precaución la metformina y antidiabéticos orales de eliminación renal (la mayoría) y evitarse su uso si FG < 30 ml/min.

La derivación a nefrología debe consensuarse en cada área de salud entre los médicos de atención primaria y el servicio de nefrología de referencia, con planes escritos de actuación y revisiones periódicas. La derivación debe de hacerse teniendo en cuenta el estadio de la ERC, la edad, la velocidad de progresión de la insuficiencia renal, el grado de albuminuria/proteinuria y la aparición o no de signos de alarma. En pacientes de edad superior a 70 años, y especialmente en los de edad > 80 años, el riesgo de mortalidad asociado a ERC estadio 1-3 no es tan consistente ni tan elevado como en el paciente de edad inferior a 70 años, por lo que es aconsejable que la edad sea un aspecto muy importante a tener en cuenta en la derivación.

En la tabla 1 se señalan la periodicidad aconsejable en las revisiones en AP y nefrología para un correcto seguimiento conjunto del paciente.

**TABLA 1**  
**Seguimiento conjunto de pacientes con ERC – nefrología – atención primaria**

	Filtrado glomerular estimado MDRD (ml/min)			
	> 60 (ERC 1-2)	45-60 (ERC 3)	30 – 45 (ERC 3)	< 30 (ERC 4-5)
Atención primaria	6 meses	4-6 meses	3-6 meses	Individualizado
Nefrología	1 año o no revisión	1 año o no revisión	6 meses	1-3 meses

En cada revisión en atención primaria se recomienda:

- Controlar la TA y ajustar el tratamiento para conseguir el objetivo diario (TA < 130/80 mm Hg o < 125/75 mm Hg si cociente albuminuria/creatininuria > 500 mg/g. En muchos casos se necesitarán más de 2 fármacos, incluida una adecuada terapia diurética, para conseguir este objetivo. En pacientes de edad avanzada esta medida será objeto de una prudente y cuidada individualización.
- Vigilancia de anemia. Si ERC 3-5 y Hb < 11 gr/dl, estimar remisión o adelantar la revisión en Nefrología para valorar tratamiento con factores estimulantes de la eritropoyesis.
- Revisar la medicación ajustando la dosis según el FG. En ERC 3-5, evitar la utilización de AINE, antidiabéticos orales de eliminación renal y contrastes yodados.
- Revisar hábitos dietéticos, orientando al paciente sobre el tipo de dieta a seguir en función del FG:

- ERC 1-3: sólo se recomiendan dietas hiposódicas en caso de HTA.
- ERC 4-5: recomendaciones dietéticas sobre el sodio, fósforo y potasio.

– Analítica en cada revisión a partir de ERC E-3\*: No es necesario el análisis de orina de 24 horas (en letra negrilla lo mínimo aconsejable)

- Hemograma.
- Bioquímica sanguínea: glucosa, Crs, Urea, Na, K, Ca, P, albúmina y colesterol. FG estimado MDRD.
- Bioquímica urinaria (muestra simple de orina de primera hora de la mañana): cociente albuminuria/creatininuria.
- Sedimento de orina, si hay que seguir alteraciones previas.

#### Bibliografía

- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Eng J Med*. 2004;351:1296-305.
- Guías SEN: Riñón y Enfermedad Cardiovascular. *Nefrología* 2004;24 Supl 6:13-235.
- KDIGO: Kidney Disease: improving global outcomes. Disponible en: <http://www.kdigo.org>
- Marín R, Goicoechea MA, Gorostidi M, et al. Guía de la Sociedad Española de Nefrología sobre Riñón y Enfermedad Cardiovascular. *Nefrología*. 2006;26:31-44.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39 Supl 1:S46-S75.
- Otero A, Gayoso P, García F, De Francisco AL. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: Results of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney Int Suppl*. 2005;S16-S19.

## Tratamiento de síntomas al final de la vida. No todo vale. Aportaciones de la medicina basada en la evidencia

### Moderadora:

M.J. Redondo Moralo

Médico de Familia. Equipo de Soporte de Cuidados Paliativos de Badajoz. Miembro del GdT Cuidados Paliativos de la semFYC.

### Ponente:

A. Meléndez Gracia

Médico de Familia. Centro de Salud de Araia, Álava. Miembro del GdT Cuidados Paliativos de la semFYC.

Los cuidados paliativos son una disciplina relativamente joven que ha experimentado un importante crecimiento en los últimos años. Además de los equipos especializados en distintos niveles asistenciales, los médicos de atención primaria jugamos un papel fundamental en la administración de estos cuidados. La medicina basada en pruebas es la manera de abordar los problemas clínicos utilizando para solucionarlos los resultados obtenidos de la investigación científica. En esta exposición vamos a repasar los tratamientos más frecuentes en el control de 6 de estos síntomas del paciente al final de la vida y las pruebas de las que disponemos.

### Dolor

No hay diferencias en cuanto al poder analgésico de los fármacos del primer escalón; sí que las hay en cuanto a su perfil de efectos secundarios<sup>1</sup>. No hay ningún fármaco (ni fentanilo ni oxicodona ni metadona) que haya mostrado ser superior en su acción analgésica sobre la morfina a la que se considera como referencia. La asociación de fármacos del primer y tercer escalón puede ser beneficiosa para "ahorrar" opioides, haciendo que la dosis de estos últimos sea más baja y la escalada más lenta<sup>2</sup>. En el dolor irruptivo sigue siendo de elección la morfina oral<sup>3,4</sup>. En el dolor neuropático tanto los antidepresivos como algunos anticonvulsivantes han demostrado eficacia en su control<sup>5,6</sup>.

### Fatiga

Se trata del síntoma más prevalente en el paciente con enfermedad avanzada y terminal. Se puede definir como *un cansancio intenso y penetrante que no mejora con las medidas en las que éste suele mejorar, lo que acentúa su efecto pernicioso sobre el bienestar físico y psíquico del enfermo*<sup>7</sup>. Farmacológicamente, sólo el metilfenidato muestra una pequeña pero significativa mejoría de este síntoma respecto a placebo, cosa que no ocurre con otros tratamientos clásicos como paroxetina o esteroides progestacionales<sup>8</sup>. La corrección de la anemia con fármacos prohematopoyéticos (eritropoyetina y darbopoetina) en pacientes que reciben quimioterapia también puede mejorar este síntoma<sup>8</sup>.

### Anorexia

Puede acompañarse de fatiga y/o de pérdida de peso. Existen pruebas sólidas de que los progestágenos (acetato de megestrol y acetato de medroxiprogesterona) aumentan el apetito y la ganancia de peso frente a placebo, siendo los edemas en extremidades inferiores el efecto adverso más frecuente. Los corticoides demostraron un efecto similar aunque el beneficio podría desaparecer tras varias semanas de uso<sup>9,10</sup>.

### Disnea

Los opioides (morfina, dihidrocodeína y diamorfina) han demostrado aliviar la disnea sin alterar de forma importante los parámetros respiratorios, tanto en pacientes con cáncer avanzado como en enfermos con EPOC<sup>11,12</sup>. La oxigenoterapia aliviará a un grupo de pacientes no previsible, por lo que se recomienda instruir en otras técnicas (ventilador de mano, relajación, etc.) y sólo poner oxigenoterapia tras realizar una prueba terapéutica. En general, las benzodiacepinas no están indicadas y entre las fenotiacinas parece que la prometazina oral podría ser un fármaco de segunda línea<sup>13,14</sup>. No hay estudios sobre los corticoides.



## Náuseas y vómitos

En pacientes que reciben quimioterapia y/o radioterapia, los antagonistas serotoninérgicos, los corticoides y la metoclopramida (por este orden) han demostrado ser eficaces en su paliación. Sin embargo en pacientes que no reciben tratamiento antineoplásico específico la metoclopramida es de elección<sup>15,16</sup>. El haloperidol sería útil en vómitos inducidos por opioides, por insuficiencia renal o por hipercalcemia, aunque las pruebas son menos contundentes.

## Estreñimiento

Hay estudios que concluyen que el sen, la lactulosa, el polietilenglicol y las combinaciones de laxantes con hidróxido de magnesio más parafina líquida y dantrón con poloxámero (esta última combinación no comercializada en España) son eficaces en pacientes en cuidados paliativos<sup>17</sup> o en enfermos que toman opioides<sup>18</sup>. Los antagonistas opioides parece que puedan tener un papel en este campo<sup>19</sup>.

## Bibliografía

- McNicol E, Strassels SA, Gordas L, Lau J, Carr DB. NSAIDs o paracetamol, alone or combined with opioids for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(1): CD005180.
- McNicol E, Strassels SA, Goudas L, et al. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev. 2005;2:CD005180.
- Zeppetella G, Ribeiro MD. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(1):CD004311.
- Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, Charapata S, Gay M, Busch MA, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). Pain. 2001;91:123-30.
- Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, et al. An evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain. Med Gen Med. 2007;9:36.
- Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. Cochrane Database Syst Rev. 2007;4:CD005454.
- Adaptado de Mota DDCF, Pimenta CAM. Self-report instruments for fatigue assessment: a systematic review. Res Theory Nurs Pract. 2006;20:49-78.
- Ollie Minton, Alison Richardson, Michael Sharpe, Matthew Hotopf, Patrick Stone A. Systematic Review and Meta-Analysis of the Pharmacological Treatment of Cancer-Related Fatigue JNCI Journal of the National Cancer Institute. 2008;100:1155-66.
- Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, et al. Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. J Clin Oncol. 2005;23:8500-11.
- Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for treatment of anorexiacachexia syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2005;2:CD004310.
- Jennings A-L, Davies AN, Higgins JPT, Gibbs JSR, Bradley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. Thorax. 2002;57:939-44.
- Abernethy AP, Currow DC, Frith P, Fazekas BS, McHugh A, Bui C. Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. BMJ. 2003;327:523-8.
- Viola R, Kiteley C, Lloyd N, Mackay JA, Wilson J, Wong R, Supportive Care Guidelines Group. The management of dyspnea in cancer patients: a clinical practice guideline. Toronto (ON): Cancer Care Ontario (CCO); 2006 Nov 6. 46 p. (Evidence-based series; no. 13-5).
- Booth S, Moosavi SH, Higginson IJ. The etiology and management of intractable breathlessness in patients with advanced cancer: a systematic review of pharmacological therapy. Nat Clin Pract Oncol. 2008;5:90-100.
- Keeley PW. Nausea and vomiting in people with cancer and other chronic diseases. Clinical Evidence. London: BMJ Publishing Group; 2007. p. 1-12.
- Glare P, Pereira G, Kristjanson LJ, Stockler M, Tattersall M. Systematic review of the efficacy of antiemetics in the treatment of nausea in patients with far-advanced cancer. Support Care Cancer. 2004;12:432-40.
- Miles CL, Fellowes D, Goodman ML, Wilkinson S. Laxatives for the management of constipation in palliative care patients. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(4):CD003448.
- Ahmedzai SH, Boland J. Constipation in people prescribed opioids. In: BMJ Publishing Group, editor. Clinical Evidence. London; 2007. p. 2407.
- Yuan CS. Methylnaltrexone mechanisms of action and effects on opioide bowel dysfunction and other opioid adverse effects. Ann Pharmacother. 2007;41:984-93.

# Actualización en el abordaje del ictus

## Moderador:

M. Domínguez Sardiña

Médico de Familia. Centro de Salud de Sárdoma, Vigo (Pontevedra). Miembro del GdT Hipertensión Arterial de la semFYC.

## Ponentes:

S. Tranche Iparraguirre

Médico de Familia. Centro de Salud El Cristo, Oviedo (Asturias). Miembro del GdT Neurología de la semFYC.

A. Gil Núñez

Neurólogo. Jefe de la Unidad de Ictus, Servicio de Neurología del Hospital Gregorio Marañón, Madrid. Miembro del grupo de Enfermedades Cardiovasculares de la SEN.

## Avances en prevención

S. Tranche Iparraguirre

El ICTUS constituye un enorme problema sanitario donde la prevención primaria ocupa una posición preeminente dado que cerca del 70% de ictus van a ser primeros episodios. La edad es el principal factor de riesgo no modificable para el ictus isquémico mientras que entre los factores modificables destaca la hipertensión arterial (también factor de riesgo para los ictus hemorrágicos), tabaquismo, diabetes mellitus o fibrilación auricular. En el caso de la hipertensión arterial persiste un debate continuo sobre qué tipo de fármaco debe emplearse en cada paciente y muy especialmente si existen fármacos de primera elección o por el contrario contraindicados en relación con la edad. El metaanálisis "Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration" (BPLTTC) analiza los efectos de diferentes regímenes terapéuticos para reducir la presión arterial en poblaciones de diferentes edades (mayores y menores de 65 años) en 31 ensayos clínicos con más de 190.000 pacientes incluidos y concluye que los beneficios de la reducción de la presión arterial se observan tanto en jóvenes como en ancianos, pero sin encontrar evidencias que demuestren la superioridad de una clase terapéutica sobre otra en relación con la edad<sup>1</sup>. También, recientemente, los resultados del estudio HYVET ponían de manifiesto que el tratamiento antihipertensivo con un diurético combinado o no con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) en población muy anciana (> 80 años) se traducía en una reducción del riesgo del 30% para el ictus<sup>2</sup>. Es conocida la relación casi directa entre el riesgo de ictus y las cifras de presión arterial pero conviene llamar la atención sobre un fenómeno muy presente en nuestra actividad diaria como es el incumplimiento terapéutico. Breckveldt-Postma et al, tras seguir durante 4 años a una cohorte de 77.193 pacientes que recibían tratamiento antihipertensivo, observaron que la discontinuación del tratamiento antihipertensivo fue acompañada de un incremento del riesgo de infarto de miocardio del 15% y del 28% para el ictus<sup>3</sup>. Menos evidente que con la enfermedad coronaria es la relación entre dislipemia e ictus. Dos metaanálisis recientes han demostrado que el tratamiento con estatinas reduce el riesgo de ictus isquémico un 19% y con mayor intensidad (cercana al 30%) en aquellos pacientes que ya presentan enfermedad cardiovascular sin que fuera acompañado de un incremento en la incidencia de ictus hemorrágico o cáncer. Una conclusión interesante del estudio CTT es que la reducción del riesgo es proporcional a las reducciones de las cifras absolutas del colesterol LDL en relación con los valores basales, más que en conseguir las cifras objetivo<sup>4,5</sup>. Sigue siendo controvertido y son necesarios estudios específicos, el uso de estatinas en prevención primaria en pacientes ancianos diabéticos o sin enfermedad cardiovascular<sup>6</sup>.

La fibrilación auricular se asocia con un incremento del riesgo de ictus entre 3 y 4 veces y se considera que hasta el 25% de ictus en mayores de 80 años son debidos a esta causa. Al margen de la controversia actual sobre la prioridad de intervenir sobre la frecuencia o sobre el ritmo en los pacientes en fibrilación auricular, existe completa unanimidad en la necesidad de prevenir la aparición de ictus bien antiagregando o anticoagulando. A la hora de optar por una u otra opción puede ser muy útil utilizar el esquema CHADS2 (Congestive Heart Failure, Hypertension,

Age, Diabetes, Stroke) que es un sistema de clasificación del riesgo cardioembólico que consiste en un *score* que asigna 1 punto a cada una de las condiciones siguientes: insuficiencia cardíaca reciente, hipertensión arterial, edad  $\geq 75$  años y diabetes mellitus y 2 puntos al antecedente de ictus o accidente isquémico transitorio. Se considera que los pacientes sin factores de riesgo o con un factor de riesgo moderado (puntuación total inferior a 2) serían subsidiarios de antiagregación mientras que aquellos que presentan una estenosis mitral o ya padecieron un ictus o accidente isquémico transitorio (AIT) deben inexcusablemente, ser anticoagulados. Los pacientes con una puntuación intermedia, entre 3 y 5, deberán valorarse de forma individualizada para elegir una u otra opción. Esta escala ha sido recientemente validada en nuestro país para población mediterránea<sup>7,8</sup>. En cuanto a la antiagregación en prevención primaria de ictus, un análisis post hoc del estudio CHARISMA no demuestra superioridad de la combinación de ácido acetilsalicílico + clopidogrel sobre a. acetilsalicílico en pacientes con fibrilación auricular<sup>9</sup>.

Pero el ictus también puede ser catastrófico a nivel individual. Gracias al progresivo conocimiento de la fisiopatología del ictus sabemos que en el área de la isquemia cerebral existe una zona central o core y una zona periférica, donde existe tejido aún viable, que se conoce como zona o área de penumbra. La existencia de un período temporal (ventana terapéutica), donde aún es posible revertir o aminorar las consecuencias del ictus, ayuda a entender la necesidad de establecer medidas organizativas que aseguren que el paciente recibe una atención apropiada y rápida. Todos los pacientes se benefician de una actuación coordinada y sincronizada (cadena asistencial al ictus) y su derivación a un centro hospitalario, y muy especialmente aquellos cuyo inicio de los síntomas es conocido e inferior a 3 h, que activando el código ictus pueden beneficiarse de tratamiento trombolítico.

Finalmente, en la ponencia se aborda la actuación del médico de familia en el domicilio o en el ámbito de urgencias extrahospitalario, de acuerdo con la Guía Clínica para el Tratamiento del Ictus Isquémico y del Accidente Isquémico Transitorio, de reciente publicación por la European Stroke Organization, y del Consenso de Manejo Coordinado y Prevención del Ictus, de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria y el Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología<sup>10,11</sup>.

## Bibliografía

1. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower older and younger adults: meta-analysis of pressure on major cardiovascular events in randomised trials. *BMJ*. 2008;336:1121-3.
2. Beckett NS, Peters R, Fletcher A, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2008;358:69.
3. Breckveldt-Postma NS, Penning-van Beest FJ, Siiskonen SJ, Falvey H, Vincze G, Klungel OH, et al. Effect of discontinuation of antihypertensives on the risk of acute myocardial infarction and stroke. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:121-7.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
5. O'Regan C, Wu P, Arora P, Perri D, Mills EJ. Statin Therapy in Stroke Prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients. *Am J Med*. 2008;121:24-33.
6. Robinson JG, Bakris G, Torner J, Stone NJ, Wallace R. Is it time for a cardiovascular primary prevention trial in the elderly? *Stroke*. 2007;38:441-50.
7. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Circulation*. 2006;114:e257-e354.
8. Ruiz Ortiz M, Romo E, Mesa D, Delgado M, Anguita M, López Granados A, et al. Predicción de eventos embólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular: evaluación del score CHADS2 en una población mediterránea. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:29-35.
9. Hart RG, Bhatt DL, Hacke W, Fox KA, Hankey GJ, Berger PB, et al. HU T. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of stroke in patients with a history of atrial fibrillation: subgroup analysis of the CHARISMA randomized trial. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:344-7.
10. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008 *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:457-50.
11. Gil Núñez A, Domínguez Sardiña M, Tranche Iparraguirre S, Álvarez Sabín J, Castellanos Rodríguez A, Gallego Culleré J, et al. Manejo coordinado y prevención del ictus. Consenso de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria y del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la sociedad Española de Neurología (GECC-SEN). *Neurología*. 2007; 3 Suppl 2.

## Actualización en el manejo agudo

A. Gil Núñez

La ponencia ofrece una visión panorámica de la situación actual del manejo del ictus agudo a nivel hospitalario, con el objetivo de divulgar que se hace o que se puede hacer, en el año 2008, en los hospitales españoles con el ictus agudo de menos de 6 horas de evolución. Por tanto además de actualizar el conocimiento, estimula a la coordinación en el manejo del ictus agudo entre el área y el hospital, y podría ayudar a reducir los tiempos demora de llegada al hospital de este tipo de pacientes.

El ictus es una de las principales causas de mortalidad y uno de los principales determinantes de discapacidad física y mental. Por otra parte, la enfermedad cerebrovascular genera unos costes asistenciales y socio-sanitarios muy importantes. El ictus es una emergencia neurológica tratable y una catástrofe evitable ya que su pronóstico mejora cuando se instaura una atención precoz prehospitalaria y hospitalaria por parte de neurólogos expertos en Unidades de Ictus.

De los tratamientos disponibles en la fase aguda del ictus, dos han demostrado de manera incontestable su eficacia en cuanto a mejorar la evolución de los pacientes con un ictus isquémico: las unidades de ictus y la trombolisis intravenosa con rt-PA en las 3 primeras horas desde el inicio de los síntomas.

Las unidades de ictus son unidades de cuidados agudos no intensivos, caracterizadas por una sistematización en la atención al paciente, con personal entrenado, criterios de ingreso preestablecidos y especial atención al tratamiento agudo y a la rehabilitación precoz funcional y social. Es una estructura geográficamente delimitada que dispone de personal y servicios diagnósticos las 24 horas del día.

Las Unidades de Ictus han demostrado con un nivel de evidencia 1-A, porque mejoran la morbimortalidad de estos pacientes con un balance coste / eficacia favorable, reduciendo la probabilidad de sufrir complicaciones y dependencia.

En base a estas evidencias científicas diferentes sociedades como el GE-ECV-SEN, la *European Stroke Organization*, la *Task Force on Neurological Acute Stroke Care*, y la *American Heart Association/American Stroke Association*, realizan la recomendación de clase I-A de implantar UI en todos los hospitales que atienden pacientes con ictus, o bien de facilitar el acceso de los pacientes a estas unidades.

La red asistencial debe asegurar que el paciente es atendido en el sitio más adecuado en cada momento de la enfermedad. Teniendo en cuenta que los recursos son limitados estos deben estructurarse en distintos niveles asistenciales en función de la población atendida. Esto dará lugar a tres tipos diferentes de hospitales: Hospitales con equipos de ictus, Hospitales con unidades de ictus, y Hospitales de referencia en técnicas diagnósticas y terapéuticas.

Sin embargo sólo un pequeño porcentaje de los pacientes que sufren un ictus se beneficia de hecho de estos tratamientos específicos y ello es debido, en gran parte, a que no acceden a tiempo a los mismos, o una organización inadecuada. Por ello es necesario organizar programas asistenciales que aseguren la atención urgente de los pacientes en los centros con los medios especializados necesarios, así como el tratamiento adecuado durante todo el proceso de su enfermedad, sin que existan diferencias en función de las áreas sanitarias de procedencia.

En el momento actual, la Comunidad de Madrid sólo dispone de 4 unidades de ictus, lo que impide que un gran número de pacientes con ictus sean atendidos en hospitales con los recursos asistenciales necesarios definidos por diversos organismos nacionales e internacionales.

En los apartados que incluye la ponencia se describe brevemente la nueva organización del manejo del ictus agudo en la Comunidad de Madrid, que se ha consensado entre el Foro Ictus de la Asociación Madrileña de Neurología con la Consejería de Sanidad, con una estructura de hospitales con equipos de ictus, unidades de ictus y hospitales de referencia.

La administración i.v. del activador tisular del plasminógeno (rt-PA) dentro de las primeras 3 horas desde el inicio de los síntomas es un tratamiento efectivo con un nivel de evidencia I-A, de acuerdo a la evidencia de los ensayos clínicos: aumenta la probabilidad de recuperación e independencia y aunque produce un incremento del riesgo de hemorragia cerebral, este es significativamente menor que el beneficio y no asocia un incremento de la mortalidad.

Se analiza la situación actual de la trombolisis i.v., si podemos ir más lejos de las 3 horas, y sus alternativas con la trombolisis IA (estudios PRO-ACT II y MELT), combinada en base al estudio IMS II, el neuroresca-

te en base a los recientes estudios MERCI, MULTIMERCI, PENUMBRA y los meta-análisis, marcando las evidencias, las recomendaciones y la posibilidad de incrementar la ventana terapéutica.

Finalmente se centra en el manejo del infarto maligno con cirugía descompresiva en base al reciente meta-análisis de los estudios DECIMAL, DESTINY, y HAMLET, qué resultados se han obtenido con el factor VII en la hemorragia cerebral (Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators), y si existen avances en la neuroprotección en base al estudio SAINT II.

## Bibliografía

- Adams HP Jr, Del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DP, Brass L, Furlan A, et al. American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as a Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Guideline From the American Heart Association/ American Stroke Association. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38:1655-711.
- Álvarez Sabin J, Alonso de Leciana M, Gállego J, Gil-Peralta A, Casado I, Castillo J, et al; Grupo de Estudio de las Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Plan de atención sanitaria al ictus. *Neurología*. 2006;21:717-26.
- Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, et al. A Guideline From the American Heart Association/ American Stroke Association, Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Adults. 2007 Update. *Stroke*. 2007;38:2001-23.
- Gil Núñez A, et al, por el Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Organización de la asistencia en fase aguda del ictus. Unidades de ictus. Recomendaciones 2003. En: Organización de la asistencia en fase aguda del ictus. Unidades de ictus. Recomendaciones 2003 del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Gil Núñez A (Coordinador). EMISA. Madrid 2003. p. 79-82.
- Gil Núñez A, Vivancos Mora J. Organization of medical care in acute stroke. The importance of a good network. *Cerebrovasc Dis*. 2004;17 suppl 1:113-23.
- Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. GEECV-SEN. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología. En Díez Tejedor (ed.). ISBN: 84-8124-225-X. Barcelona: Prous Science, 2006 Barcelona 2006.
- Hacke W, Boussier MG, Ford G, Bath P, Brainin M, Caso V, et al. Guidelines for management of ischaemic Stroke and transient ischaemic attack. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:457-507.
- Kjellström T, Norrving B, Shatchkute A. Helsinki Declaration 2006 on European Stroke Strategies. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23:229-41.
- Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD000197. DOI: 10.1002/14651858.CD000197.pub2.
- The ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA study group investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768-74.
- Vivancos J, Gil Núñez A (Coordinadores) Samur-Protección Civil. Servicio de Urgencias Médicas de Madrid-SUMMA 112- Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias, Agrupación Madrid. Foro de Ictus de Madrid, Asociación Madrileña de Neurología (Comité de redacción). Protocolo de Consenso para la Atención al Ictus en Fase Aguda en la Comunidad de Madrid. Ferrer Internacional. 2006.
- Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al; SITS-MOST investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369:275-82.