

Volumen XVII
Número 2, 2022
ISSN: 1577-8843

www.kranion.es
Indexed in EMBASE/Excerpta Medica y DOAJ

Kranion

Dirección

David Ezpeleta

Colaboradores de este número

David Ezpeleta
Jésica García Ull
David de Noreña
Germán Latorre
Javier Díaz de Terán
Javier A. Membrilla
Robert Belvís
Noemi Morollón
Elena Cortés-Vicente
Indalecio Morán

Síguenos en Twitter
@RKranion



PERMANYER
www.permanyer.com

Editorial

La enfermedad del poder 41
David Ezpeleta

Artículos de revisión

**Eficacia y seguridad del fremanezumab
según datos de la vida real** 44
Jésica García Ull

Enfermedades neurológicas y juego 49
David de Noreña, David Ezpeleta y Germán Latorre

Síndrome HaNDL 59
Javier Díaz de Terán y Javier A. Membrilla

Neurohumanidades

**Tabún, sarín, somán, VX y novichoks:
agentes neurotóxicos organofosforados
con finalidad bélica o criminal** 65
Robert Belvís, Noemi Morollón, Elena Cortés-Vicente e Indalecio Morán

AJOVY®

(fremanezumab)

Solución inyectable 225 mg/1,5 ml

AJOVY® adaptado a las necesidades del paciente¹

DOSIS TRIMESTRAL O MENSUAL

AJOVY® es el único fármaco anti-CGRP que ofrece dos dosificaciones diferentes, mensual y trimestral intercambiables¹

EFFECTIVO PARA TODO TIPO DE PACIENTES

AJOVY® ha conseguido resultados en varios tipos de pacientes estudiados, incluyendo en aquellos con migraña difícil de tratar^{1,2}

SOLO O EN COMBINACIÓN

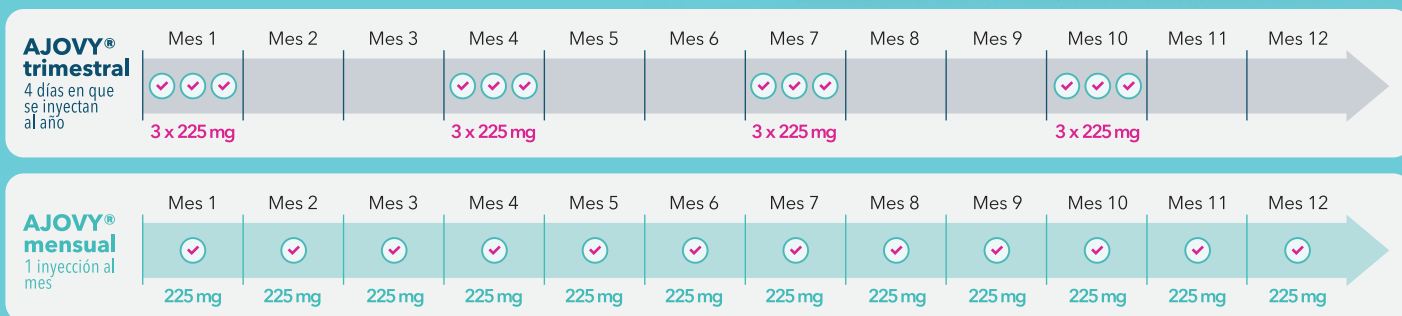
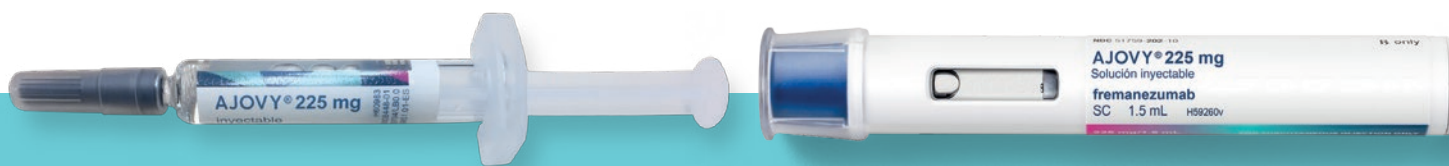
En ensayos de fase III, >20% de los pacientes reclutados tomaban medicación preventiva concomitante¹

ADMINISTRADO EN LA CONSULTA O EN CASA

AJOVY® puede administrarlo un profesional de la salud, un proveedor de cuidados o el mismo paciente¹

AHORA DISPONIBLE TAMBIÉN EN FORMATO DE PLUMA PRECARGADA

AJOVY® está disponible ahora en formato de jeringa precargada y de pluma precargada¹



www.neurohubteva.es | www.neurologybytes.es | www.tevapharma.es | Contacto de información médica: informacion.medica@tevaes.com

1. Ficha técnica de AJOVY®. 2. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double blind, placebo-controlled, phase 3b trial. Lancet 2019;394(10203):1030-40.

▼ Este medicamento está sujeto a controles adicionales. Estos permitirán la rápida identificación de nuevas informaciones de seguridad. Se pide a los profesionales de la salud que informen de cualquier sospecha de reacción adversa. Véase la sección 4.8 de la ficha técnica sobre cómo informar de reacciones adversas.

AJOVY®
(fremanezumab)
Solución inyectable 225 mg/1,5 ml

AJOVY® AHORA TAMBIÉN EN FORMATO DE PLUMA PRECARGADA

TRIMESTRAL

Pluma precargada de 225mg/1,5mL

675 mg subcutáneo (3 autoinyectores) cada 3 meses
Recambios: 3



MENSUAL

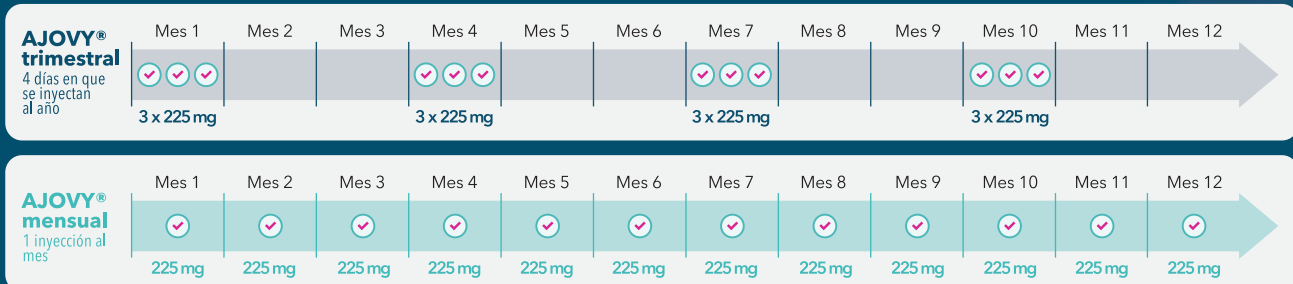
Pluma precargada de 225mg/1,5mL

225 mg subcutáneo (1 autoinyector) al mes
Recambios: 11



- ✓ No es necesario ajuste de dosis¹
- ✓ No es necesario dosis de carga¹
- ✓ No tiene botón de acción¹
- ✓ No contiene latex¹
- ✓ Se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 30°C) hasta 7 días¹

AJOVY® está indicado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos cuatro días de migraña al mes¹



INFORMACIÓN IMPORTANTE SOBRE SEGURIDAD

Contraindicaciones: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

Por favor, vea información completa en la ficha técnica y prospecto.

▼ Este medicamento está sujeto a controles adicionales. Estos permitirán la rápida identificación de nuevas informaciones de seguridad. Se pide a los profesionales de la salud que informen de cualquier sospecha de reacción adversa. Véase la sección 4.8 de la ficha técnica sobre cómo informar de reacciones adversas.

1. Ficha técnica y prospecto de AJOVY®.

AJOVY[®] ▼
(fremanezumab)
Solución inyectable 225 mg/1,5 ml



AJOVY[®] está indicado para la profilaxis de la migraña en adultos que tengan al menos **4 días con migraña al mes.**¹

▼ Este medicamento está sujeto a controles adicionales. Estos permitirán la rápida identificación de nuevas informaciones de seguridad. Se pide a los profesionales de la salud que informen de cualquier sospecha de reacción adversa. Véase la sección 4.8 de la ficha técnica sobre cómo informar de reacciones adversas.

1. Ficha técnica y prospecto de AJOVY[®].

Dirección

David Ezpeleta

Hospital Universitario Quirónsalud Madrid

Comité editorial

M^o José Abenza

Hospital Universitario Infanta Sofía, Madrid

Luis Carlos Álvaro González

Hospital Universitario Basurto, Bilbao

Manolo Arias

Complejo Hospitalario Universitario, Santiago de Compostela

Rafael Arroyo

Hospital Universitario Quirónsalud Madrid, Pozuelo de Alarcón

Robert Belvís Nieto

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Enrique Botia Paniagua

Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan

Javier Carod Artal

Raigmore Hospital, NHS Highlands, Inverness, UK

Antonio Cruz Culebras

Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Fernando de Castro Soubriet

Instituto Cajal-CSIC, Madrid

Samuel Díaz Insa

Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

Elena Erro

Hospital Universitario de Navarra, Pamplona

David García Azorín

Hospital Clínico Universitario, Valladolid

Silvia Gil Navarro

Centro Asistencial Emili Mira, Santa Coloma de Gramenet

Francisco Gilo Arrojo

Hospital Nuestra Señora del Rosario, Madrid

Jordi González Menacho

Hospital Universitari Sant Joan, Reus

Ángel Guerrero

Hospital Clínico Universitario, Valladolid

Mariana H.G. Monje

Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, USA

Martín L. Vargas

Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid

Germán Latorre González

Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada

Laura Lillo Triguero

Hospital Ruber Internacional, Madrid

Alba López Bravo

Hospital Reina Sofía, Tudela de Navarra

Antonio Martínez Salio

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Ane Mínguez Olaondo,

Hospital Universitario Donostia, San Sebastián

Albert Molins

Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona

Inmaculada Navas Vinagre

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Javier Pagonabarraga

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Juan Antonio Pareja

Hospital Universitario Quirónsalud Madrid, Pozuelo de Alarcón

Hernando Pérez Díaz

Centro de Neurología Avanzada, Sevilla-Málaga

Jesús Porta Etessam

Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Juan José Poza

Hospital Universitario Donostia, San Sebastián

Joan Prat

Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat

Alberto Rábano

Fundación CIEN, Instituto de Salud Carlos III, Madrid

José M^o Ramírez Moreno

Facultad de Medicina y Ciencias Médicas, Universidad de Extremadura

Xiana Rodríguez Osorio

Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela

Juan José Ruiz Ezquerro

Complejo Asistencial de Zamora

Jaime S. Rodríguez Vico

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid

M^o Sagrario Manzano Palomo

Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid

Álvaro Sánchez Ferro

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Sonia Santos Lasaosa

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

Tomás Segura

Hospital General Universitario de Albacete

Pedro Serrano

Hospital Regional Universitario de Málaga

M^o Jesús Sobrido

Hospital Clínico Universitario, A Coruña

César Tabernero

Hospital General de Segovia

Carlos Tejero Juste

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

Alberto Villarejo

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid





PERMANYER

www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

© 2022 P. Permanyer

Mallorca, 310
08037 Barcelona, España
Tel.: +34 93 207 59 20
Fax: +34 93 457 66 42
permanyer@permanyer.com



www.permanyer.com

ISSN: 1577-8843

Dep. Legal: B-27,045-2001

Ref.: 6836BM212

Soporte válido

Comunicado al Departament de Salut (Gran Vía) de la Generalitat de Catalunya: n.º 9015-788589/2022 - 17-02-2022

Reproducciones con fines comerciales

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.



La enfermedad del poder

The disease of power

David Ezpeleta

Director de Kranion, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Quirónsalud, Madrid, España

Este número de Kranion contiene un artículo sobre agentes neurotóxicos organofosforados con finalidad bélica o criminal¹. Hemos decidido ubicarlo en la sección de neurohumanidades porque el mal, en sus muchas formas y grados, es connatural al ser humano. Quien no esté de acuerdo con esta afirmación, que tire la primera piedra.

Para poder publicarlo ahora se ha tenido que mover el editorial y el trabajo de neurohumanidades originalmente programados al siguiente número de la revista. El motivo, claro está, es que la lectura de la revisión de Belvis et al. sea contemporánea con la tragedia que actualmente se está viviendo en Ucrania. Mitad historia, mitad neurotoxicología, instruye, advierte y aporta una valiosa información clínica que improbablemente necesitaremos poner en práctica en nuestro ámbito, pero debe conocerse. Sirva de agradecimiento a sus autores este editorial.

¿Qué mueve la decisión de invadir un país, de provocar una guerra? ¿Imperialismo, geopolítica, defensa, economía? ¿Romanticismo, nostalgia, patriotismo, tribalismo? ¿Psicopatía, sociopatía, narcisismo, hubris? ¿Soberbia, envidia, avaricia, ira? ¿Maquiavelismo, maldad, martirio, necedad? ¿Propaganda, manipulación, mentecido? ¿Una persona, su buró, otros gobiernos? Que el lector componga su propia respuesta, la nuestra ya se ha dado.

Atribuir la carga de las decisiones tomadas a la voluntad de una sola persona, a su presunta psicopatología o a una probable enfermedad neurológica apenas justifica un titular *clickbait*, pero sirve como punto de partida para comenzar a entender todo esto. Siempre hay un responsable máximo, un símbolo, un hay que acabar con él, pero su culpa trasciende, se expande, se fractaliza y puede alcanzarnos. La fascinación por lo ominoso, siempre presta a darnos una dentellada, no descansa.

En 2006, durante una reunión sobre depresión y enfermedades neurológicas celebrada en Burgos, cuestionamos a uno de los directores de Atapuerca en estos términos: los grupos de homínidos, luego humanos, no progresaron por su cohesión social y el amor entre semejantes, sino por envidia y vampirismo, por su naturaleza competitiva, por creerse o desear ser mejores que el otro, por la miseria de robar el fuego ajeno, sus recursos, sus ideas, su tecnología. Años después, en 2018, se nos invitó a defender una ponencia sobre la soberbia como pecado capital en la LXX Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología.

La soberbia es el principal pecado capital, a la cabeza con diferencia del resto. Del latín, *superbia*, deriva de *super*, estar por encima². Es pecado (en el sentido moral, ético, psicológico, fuera de toda connotación religiosa) al ser una

Autor de correspondencia:

David Ezpeleta
E-mail: david.ezpeleta@sen.es

Fecha de recepción: 19-05-2022
Fecha de aceptación: 30-06-2022
DOI: 10.24875/KRANION.M22000036

Disponible en internet: 18-06-2022
Kranion. 2022;17:41-3
www.kranion.es

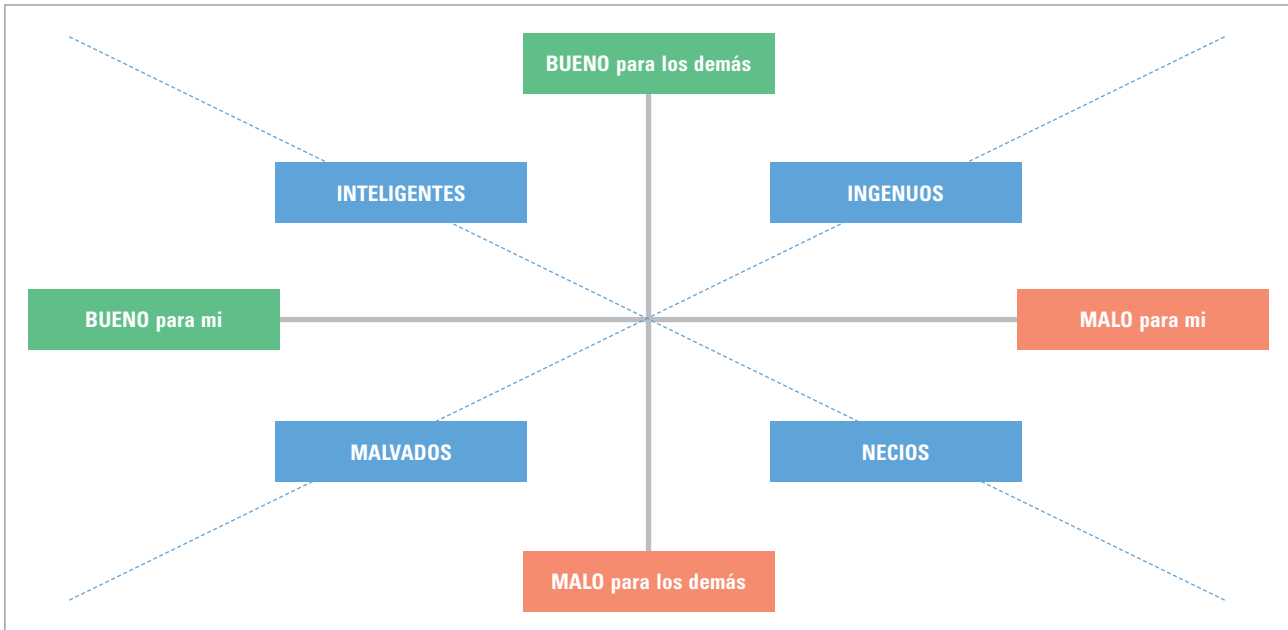


FIGURA 1. Plano cartesiano de Carlo Maria Cipolla (adaptada de Cipolla, 1996³).

acción humana libre que causa daño por motivaciones egocéntricas y que conlleva responsabilidad. Aplicado a uno, es un amor desordenado de sí mismo, de la propia excelencia y de las propias decisiones. Es un pecado intencional e interpersonal y relacional: necesita de la otredad. No hay soberbia sin testigos, a quienes desprecia. La soberbia puede tener conciencia de culpa, pero no tiene sentimiento de vergüenza o arrepentimiento, pues es afectivamente anempática. Tampoco tiene conciencia de ser soberbia, pues es anosognósica. Además, es ubicua, y al igual que la necedad, es amnésica.

La soberbia no debe confundirse con la altanería, la jactancia, la petulancia ni la vanidad, aunque puede servirse de ellas. Tampoco con el orgullo, la ambición ni la pertinacia, a su manera virtudes. Por el contrario, puede esconderse tras la modestia impostada y la adulación, sus caras más ladinas, cobardes y perversas, habituales disfraces de la traición.

Carlo María Cipolla, en su ensayo sobre la estupidez *Allegro ma non troppo*, simplifica la condición humana con humor y genialidad³. Usa para ello un plano cartesiano de dos dimensiones. Una acción determinada puede situarse en el eje horizontal según sea el grado de beneficio o perjuicio que tiene para quien la ejecuta y, en el eje vertical, para el otro, los demás, la sociedad. Surgen así cuatro categorías principales: inteligentes, ingenuos, malvados y necios (Fig. 1). El modelo sirve para catalogar un acto concreto, una persona o un grupo de personas. Cipolla invita al lector a que ubique acciones o personas en su diagrama. La maldad se sitúa en el plano inferior. Si se añade una nueva capa, la soberbia, surgen dos nuevas categorías: los soberbios malvados, maquiavélicos, y los soberbios necios, los más peligrosos. «El malvado descansa algunas veces; el necio, jamás», sentenció José Ortega y Gasset.

Todos nosotros, a lo largo de la vida, pasamos más o menos tiempo en la inteligencia, la ingenuidad, la maldad, la necedad, sus posibles combinaciones virtuosas y sus contrarios. Depende de las decisiones que tomamos y de su alcance; de la necesidad, la casualidad, la coyuntura y la obligación; de nuestro egoísmo o altruismo; de nuestras comisiones y omisiones. En definitiva, de nosotros y nuestras circunstancias, volviendo a Ortega.

Se ha propuesto que los rasgos psicopáticos son más frecuentes en las personas que alcanzan altos cargos, sea en la política, la empresa u otros estamentos sociales, y probablemente sea cierto. Es más, se habla de una «tríada oscura» cuando en alguien se conjuran la psicopatía, el narcisismo y el maquiavelismo. ¿Quién no conoce a uno? El DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition*) clasifica la psicopatía como trastorno antisocial de la personalidad⁴. Sin embargo, sus criterios diagnósticos no parecen cumplirse en quien es capaz de planificar una guerra como la de Ucrania. No sucede lo mismo con el trastorno narcisista de la personalidad⁴, cuyos criterios diagnósticos, menos incapacitantes que en el trastorno antisocial, irradian muchos dirigentes políticos. En 2009, Owen y Davidson publicaron en *Brain* un singular estudio haciendo converger todos estos conceptos y proponiendo una entidad específica, el síndrome de Hubris⁵, la enfermedad del poder.

La hubris (en griego antiguo: ὕβρις *hýbris*) es un concepto griego que puede traducirse como desmesura del orgullo y arrogancia. No hace referencia a un impulso irracional y desequilibrado, sino a un intento de transgresión de los límites impuestos por los dioses a los hombres mortales y terrenales⁶. Era un castigo de los dioses, una forma de locura.

La diosa Hbris (o Hybris) era la personificación de dicho concepto. Su contrapartida era Némesis, diosa de la justicia retributiva, la solidaridad, la venganza, el equilibrio y la fortuna. Hablamos de Hubris seguramente por un préstamo del inglés, cuyo término *hubris* significa: soberbia, arrogancia, orgullo desmedido, presunción⁷.

El médico Rafael Fernández-Samos publicó el 28 de diciembre de 2015 (quizá con intención, a modo de recuerdo por quienes sufren las consecuencias del hubrismo) una magnífica tribuna en el Diario de León sobre el trabajo de Owen y Davidson^{5,8}. Transcribimos textualmente uno de sus párrafos: «Owen propone una mezcla de personalidad narcisista, histriónica y antisocial para diagnosticar a una persona poderosa con el síndrome de Hubris. Usa el poder para autoglorificarse y se preocupa exageradamente por la imagen (lujos y excentricidades). Se rodea de mediocres. Adopta posturas mesiánicas con tendencia a la exaltación, se autoidentifica con el país o la nación hablando en tercera persona (usando la forma regia de “nosotros”), demuestra autoconfianza excesiva y un manifiesto desprecio por los demás con un enfoque personal exagerado, tendente a la omnipotencia, creyendo que antes de rendir cuentas a la sociedad, debe responder ante la historia o ante Dios (será siempre absuelto). Con su comportamiento, el hubristico pierde contacto con la realidad, con un aislamiento paulatino, imprudente e impulsivo, tendente a privilegiar su “amplia visión” sin contemplar los costes y los resultados de sus decisiones, incluso desafiando la ley, cambiando constituciones o manipulando los poderes del Estado». No se puede explicar mejor.

La némesis del síndrome de Hubris es la humildad vía pérdida del poder.
Que así sea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Belvis R, Morollón N, Cortés-Vicente E, Morán I. Tabún, sarín, somán, VX y novichoks: agentes neurotóxicos organofosforados con finalidad bélica o criminal. *Kranion*. 2022...
2. Villegas M. *Psicología de los siete pecados capitales*. Barcelona: Editorial Herder; 2018.
3. Cipolla CM. *Allegro ma non troppo*. Barcelona: Grijalbo Mondadori; 1996.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edition. American Psychiatric Association; 2013.
5. Owen D, Davidson J. Hubris syndrome: an acquired personality disorder? A study of US Presidents and UK Prime Ministers over the last 100 years. *Brain*. 2009;132(Pt 5):1396-406.
6. Hbris [Internet]. Wikipedia [consultado: 1 de junio de 2022]. Disponible en: <https://es.wikipedia.org/wiki/Hbris>
7. Hubris [Internet]. Wordreference [consultado: 1 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.wordreference.com/es/translation.asp?tranword=hubris>
8. Fernández-Samos R. El síndrome de Hubris o la psicopatología del poder [Internet]. El diario de León. 28 de diciembre de 2015 [consultado: 1 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.diariodeleon.es/articulo/tribunas/sindrome-hubris-psicopatologia-poder/201512280400021564009.html>



Eficacia y seguridad del fremanezumab según datos de la vida real

Efficacy and safety of fremanezumab based on real-world experience (RWE)

Jésica García Ull

Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

Resumen

El fremanezumab es un anticuerpo monoclonal subcutáneo contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) indicado en la migraña episódica y crónica que ha demostrado eficacia, efectividad, seguridad y buena tolerabilidad en ensayos clínicos, estudios abiertos y análisis *ad hoc*. Desde su comercialización se han realizado diversos estudios que confirman su eficacia y seguridad en la vida real y analizan otras características no presentes en los ensayos clínicos, como su utilidad en pacientes más refractarios, con comorbilidades o polimedificados.

Palabras clave: Fremanezumab. CGRP. Migraña. Prevención. RWE.

Abstract

Fremanezumab is a subcutaneous monoclonal antibody against calcitonin gene-related peptide (CGRP) indicated in episodic and chronic migraine that has demonstrated efficacy, effectiveness, safety, and good tolerability in clinical trials, open-label studies, and ad-hoc analyses. Since its commercialization, several studies have been carried out that confirm its efficacy and safety in real life and analyze other characteristics not present in clinical trials, such as its usefulness in more refractory patients, with comorbidities or polymedicated.

Keywords: *Fremanezumab. CGRP. Migraine. Prevention. RWE.*

Autor de correspondencia:
Jésica García Ull
E-mail: jessgrcull@gmail.com

Fecha de recepción: 22-03-2022
Fecha de aceptación: 04-04-2022
DOI: 10.24875/KRANION.M22000026

Disponible en internet: 18-06-2022
Kranion. 2022;17:44-8
www.kranion.es

INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina

Desde hace tres años, tenemos a nuestro alcance una nueva clase de tratamientos preventivos contra la migraña que actúan contra una diana específica involucrada en su fisiopatología. Se trata de los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), un neuropéptido de 37 aminoácidos implicado en diferentes procesos centrales y periféricos que acontecen en la migraña¹. Tienen varias ventajas respecto a los tratamientos preventivos convencionales, como el no requerimiento de titulación, una vida media larga que permite la administración mensual o trimestral y un favorable perfil de seguridad y tolerabilidad.

Existen cuatro anticuerpos monoclonales contra el CGRP que han demostrado ser seguros y eficaces contra la migraña²⁻⁶. De ellos, tres (erenumab, galcanezumab y fremanezumab) han sido aprobados por la *European Medicine Agency* (EMA) para el tratamiento preventivo de la migraña en pacientes con cuatro o más días de migraña al mes. En España están financiados por el Sistema Nacional de Salud en pacientes con ocho o más días de migraña al mes en los que no hayan funcionado previamente tres fármacos preventivos, siendo uno de ellos la toxina botulínica en migraña crónica (Tabla 1).

El fremanezumab es un anticuerpo monoclonal completamente humanizado (IgG2Da) que se une de forma selectiva y potente a las isoformas α y β del ligando del CGRP (no contra el receptor) (Fig. 1) y no se une a otros péptidos de la misma familia estrechamente relacionados (p. ej., amilina, calcitonina, intermedina y adrenomedulina)⁷. Tiene una dosificación mensual o trimestral, su vida media es de 39-48 días y se administra mediante inyección subcutánea⁸.

Su eficacia y seguridad se han demostrado en dos estudios pivotaes fase III en pacientes con migraña episódica (HALO-EM)⁹ y migraña crónica (HALO-CM)¹⁰ con fallo hasta dos preventivos orales, y en un estudio fase IIIb (FOCUS)¹¹ en pacientes con ineficacia o intolerancia a entre dos y cuatro preventivos orales (Tabla 2).

Este fármaco fue aprobado por la EMA en abril de 2019 y su comercialización en España se inició en julio de 2020. Desde entonces se han presentado estudios de su uso en práctica clínica real cuya revisión es objeto de este artículo.

EL FREMANEZUMAB EN LA VIDA REAL

Desde su comercialización se han presentado diversos estudios de *Real World Experience* (RWE) que se resumen a continuación.

- En el ámbito español se ha realizado un estudio observacional, descriptivo y prospectivo que incluyó a 50 pacientes con migraña que comenzaron

TABLA 1. Criterios de financiación de los anticuerpos monoclonales anti-péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) por el Sistema Nacional de Salud

Indicación terapéutica	Profilaxis de migraña en adultos con al menos 4 crisis de migraña al mes
Condiciones de financiación	Pacientes con 8 o más crisis de migraña al mes y 3 o más fracasos de tratamientos preventivos previos utilizados a dosis suficientes durante al menos 3 meses, siendo uno de estos la toxina botulínica en el caso de la migraña crónica

tratamiento con fremanezumab mensual. Se recogieron variables de efectividad a nivel basal y a los tres y seis meses. Como novedad respecto a los ensayos clínicos, una de las variables estudiadas fue la alodinia mediante la *Allodynia Symptom Checklist* (ASC-12), que se redujo de forma significativa con fremanezumab, efectivo tanto en pacientes con alodinia cutánea como sin ella¹².

- El estudio FINESSE, observacional, prospectivo y multicéntrico, incluye a 574 pacientes, tiene una duración de 49 meses y se está llevando a cabo en Alemania y Austria. Respecto a las características basales de los pacientes, destaca que el 97,6% de los pacientes del estudio ha recibido otros tratamientos preventivos antes de iniciar fremanezumab. El objetivo primario es la reducción en más del 50% de los días de migraña al mes, y los objetivos secundarios son la disminución de los días de migraña mensuales, la disminución de los días de uso de analgésicos y la puntuación en las escalas MIDAS (*Migraine Disability Assessment Scale*) y HIT (Examen del Impacto del Dolor de Cabeza) 6. Se ha presentado un análisis intermedio a los seis meses que muestra una reducción de los días de migraña al mes de 12,7 basales a 6,2 a los seis meses, mejoría en las escalas de calidad de vida y reducción del consumo de analgésicos de 9,6 días a 4,4 días al mes¹³.
- FRIEND (*FRemanezumab In rEal world stuDY*) es un estudio italiano multicéntrico y prospectivo que evaluó el fremanezumab en pacientes con migraña episódica de alta frecuencia y migraña crónica. Se incluyó a 47 pacientes y se evaluó el cambio en el número de migrañas al mes (-8,5 días), la disminución en el uso de analgésicos (-12,7 tomas al mes) y la puntuación en escala HIT-6 (reducción de 13,8 puntos)¹⁴.
- En el Reino Unido se llevó a cabo un estudio que incluyó a 289 pacientes con migraña crónica que habían sido refractarios a un promedio de seis tratamientos preventivos, incluyendo toxina botulínica. Tras tres meses en tratamiento, el fremane-

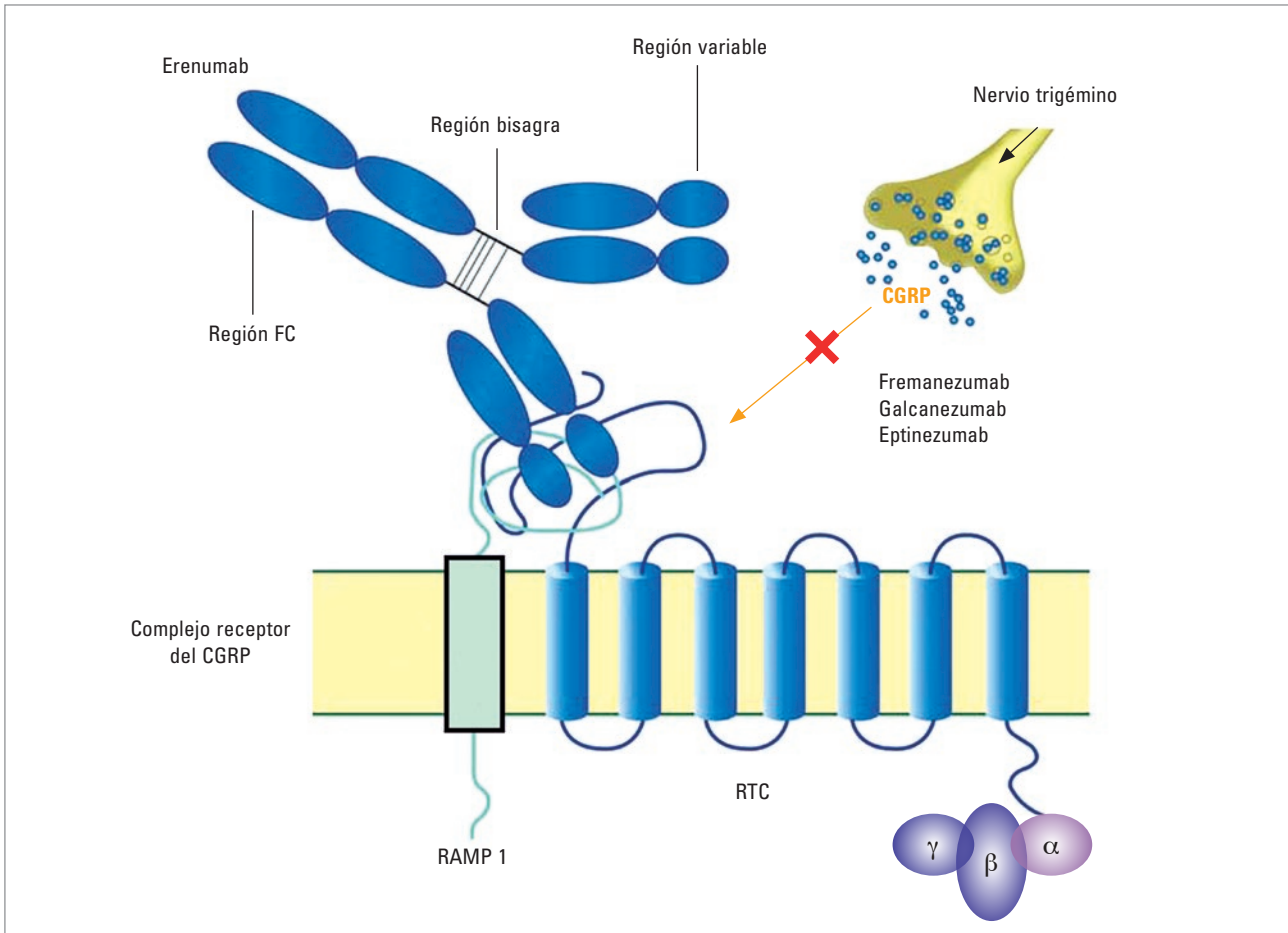


FIGURA 1. Mecanismo de acción de los fármacos monoclonales anti-CGRP (adaptada de Edvinsson, 2018⁷). CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina; RAMP1: *receptor activity-modifying protein*; RTC: receptor tipo calcitonina.

TABLA 2. Resultados de eficacia y seguridad de los ensayos clínicos de fase III aleatorizados y controlados con placebo de fremanezumab en la prevención de migraña

	HALO-EM (n = 875)	HALO-CM (n = 1130)	FOCUS (n = 838)
Tipo de migraña	ME	MC	ME + MC
Duración	12 semanas	12 semanas	24 semanas (12 doble ciego + 12 abierto)
Diseño	675 mg trimestral 225 mg mensual Placebo	675 mg trimestral 225 mg mensual Placebo	675 mg trimestral 225 mg mensual Placebo
Exclusión si fallo a ≥ 2 preventivos	Sí	Sí	No (incluyó fallo a 2-4 familias de preventivos)
Variable primaria: \downarrow DMM	Trimestral: -3,4 DMM Mensual: -3,7 DMM	Trimestral: -4,2 DCM Mensual: -4,8 DCM	Trimestral: -3,4 DMM Mensual: -4,1 DMM
Reducción de DMM igual o mayor del 50%	Trimestral: 44,4% Mensual: 47,7%	Trimestral: 38% Mensual: 41%	Trimestral: 50% Mensual: 35%
Efectos secundarios	2% de los pacientes (molestias en la zona de inyección)	2% de los pacientes (molestias en la zona de inyección)	5% de los pacientes (molestias en la zona de inyección)

DCM: días de cefalea al mes; DMM: días de migraña al mes; MC: migraña crónica; ME: migraña episódica.

TABLA 3. Estudios realizados con fremanezumab en vida real

Autores	N	Particularidades	Resultados que destacar
Navarro et al., 2021 ¹² (España)	50	Estudio de alodinia cutánea	ASC-12: -3,2 puntos a los 6 meses
Straube et al., 2021 ¹³ (Austria y Alemania)	574	Duración de 49 meses Presentado el análisis intermedio a los 6 meses	-6,5 DMM -5,2 consumo analgésicos/mes MIDAS: -42 puntos HIT-6: -9,3 puntos
Fofi et al.2021 ¹⁴ (Italia)	47	Estudio de ME de alta frecuencia y MC	-8,5 DMM -12,7 consumo analgésicos/mes
Cheng et al., 2021 ¹⁵ (Reino Unido)	289	Pacientes refractarios a una media de 6 preventivos, incluyendo toxina botulínica	79,7% con TR \geq 30% en 12 semanas El 90% eran refractarios a toxina botulínica
McAllister et al., 2021 ¹⁶ (EE.UU.)	172	Pacientes con comorbilidades	-14 DCM -18% en VAS
Cohen et al., 2021 ¹⁷ (EE.UU.)	1.003	Se compara eficacia en ME y MC	Reducciones sostenidas en DMM y DCM en 6 meses de tratamiento

ASC-12: *Allodynia Symptom Checklist*; DCM: días de cefalea al mes; DMM: días de migraña al mes; MC: migraña crónica; ME: migraña episódica; TR: tasa de respuesta; VAS: *Visual Analog Scale*.

zumab redujo significativamente los días de cefalea y migraña mensuales, el uso de analgésicos y la puntuación en la escala HIT-6. Los datos más destacables son que el 79,7% de los pacientes lograron alcanzar una tasa de respuesta \geq 30% en 12 semanas, y de ellos el 90% eran refractarios a toxina botulínica¹⁵.

- En EE.UU. se realizó un estudio observacional retrospectivo que incluyó a 172 pacientes con migraña episódica y crónica, tratados con fremanezumab durante al menos seis meses. Se observó una reducción de 14 días de media de cefalea al mes y la intensidad del dolor se redujo un 18% utilizando la *Visual Analog Scale* (VAS)¹⁶.
- El estudio con mayor número de pacientes también es estadounidense. Se comparó la eficacia del fremanezumab en migraña episódica y migraña crónica. Se incluyó a 1.003 pacientes (587 con migraña crónica y 416 con migraña episódica). Se observaron reducciones sostenidas y clínicamente significativas tanto en días de migraña mensuales como en día de cefaleas mensuales a lo largo de los seis meses en tratamiento en ambas formas de migraña¹⁷.

SWITCHING ENTRE OTROS ANTI-CGRP Y FREMANEZUMAB

A nivel teórico es esperable que existan diferencias entre los distintos fármacos anti-CGRP, tanto en eficacia como en tolerabilidad, dado que la diana terapéutica no es exactamente la misma. En el caso del erenumab, la diana terapéutica es el receptor del CGRP, pero en el galcanezumab, el fremanezumab y el eptinezumab es el CGRP circulante. El erenumab es un fármaco humano y el resto son fármacos humanizados.

Partiendo de esta base, desde el inicio de la comercialización de estos fármacos, en algunos hospitales ha sido posible cambiar de un anti-CGRP a otro (*switching*) en aquellos casos donde no se obtenía respuesta con el primero. Se resumen a continuación los datos disponibles hasta la fecha:

- En EE.UU. se analizaron 98 pacientes tratados con fremanezumab que ya habían probado otro anti-CGRP, observándose una reducción del 58,9% en los días de migraña al mes¹⁸.
- Otro estudio estadounidense incluyó a 121 pacientes que realizaron *switching*: 37 pacientes de erenumab a galcanezumab, 40 pacientes de erenumab a fremanezumab y 19 pacientes de galcanezumab a erenumab. Se consideró como respuesta positiva una tasa de respuesta mayor al 30%. Los resultados obtenidos fueron: 27% de respuesta positiva en los pacientes que cambiaron de erenumab a galcanezumab y 32% de respuesta positiva en los pacientes que cambiaron de erenumab a fremanezumab¹⁹.
- En España disponemos de un estudio de 21 casos de *switching* en 19 pacientes. El 33% de los pacientes respondió al pasar de un monoclonal a otro²⁰.
- En Alemania se llevó a cabo un estudio en 25 pacientes con migraña crónica donde el primer fármaco administrado fue erenumab y posteriormente se cambió a galcanezumab (12 pacientes) o fremanezumab (13 pacientes). Se obtuvo una respuesta positiva en el 32%. Destaca que de los pacientes que presentaban cefalea diaria ninguno redujo sus días de cefalea al mes²¹.

Existen otros estudios de interés realizados en España²²⁻²⁴ con *switching* entre erenumab y galcanezumab, dado que son los fármacos monoclonales

anti-CGRP con más tiempo en el mercado, pero cada vez son más los trabajos que están comparando los tres fármacos.

CONCLUSIONES

Puede afirmarse que el fremanezumab es seguro y eficaz en la vida real. Además, se han observado ventajas no estudiadas en los ensayos clínicos, como la eficacia en pacientes que habían sido refractarios a más de cuatro fármacos preventivos, pacientes con comorbilidades o polimedcados, así como mejoría en las escalas de alodinia cutánea. Asimismo, cabe destacar la eficacia que se está observando tras el fracaso de otros anti-CGRP, demostrando que el fracaso a un monoclonal anti-CGRP no implica la ineffectividad a otros fármacos de la misma clase terapéutica.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTOS DE INTERESES

La autora declara no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

La autora declara que para esta revisión no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

La autora declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

La autora declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Goadsby PJ, Edvinsson L. Sumatriptan reverses the changes in calcitonin gene-related peptide seen in the headache phase of migraine. *Cephalalgia*. 1991;11(11 suppl):3-4.
- Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Dodick DW, Xue F, et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neurol*. 2021;28(5):1716-25.
- Ament M, Day K, Stauffer VL, Skljarevski V, Rettiganti M, Pearlman E, et al. Effect of galcanezumab on severity and symptoms of migraine in phase 3 trials in patients with episodic or chronic migraine. *J Headache Pain*. 2021;22(1):6.
- Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, Cohen JM, Ning X, Yang R, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology*. 2020;95(18):e2487-e2499.
- Winner PK, McAllister P, Chakhava G, Ailani J, Ettrup A, Krog Josiassen M, et al. Effects of intravenous eptinezumab vs placebo on headache pain and most bothersome symptom when initiated during a migraine attack: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(23):2348-56.
- Santos-Lasaosa S, Belvis R, Cuadrado ML, Díaz-Insa S, Gago-Veiga A, Guerrero-Peral AL, et al. Calcitonin gene-related peptide in migraine: from pathophysiology to treatment. *Neurologia (Engl Ed)*. 2019 Jul 17;S0213-4853(19)30075-1. doi: 10.1016/j.nrl.2019.03.013. Online ahead of print.
- Edvinsson L. The CGRP pathway in migraine as a viable target for therapies. *Headache*. 2018;58(Suppl 1):33-47.
- Edvinsson L, Edvinsson JCA, Haanes KA. Biological and small molecule strategies in migraine therapy with relation to the calcitonin gene-related peptide family of peptides. *Br J Pharmacol*. 2022;179(3):371-80.
- Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319(19):1999-2008.
- Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2113-22.
- Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394(10203):1030-40.
- Navarro Pérez, M.P, Marín Labanda R., Basllesta Martínez S, Rodríguez Montolio J, Espinosa Rueda J, Santos-Lasaosa S. ¿Mejora fremanezumab la alodinia cutánea en pacientes con migraña? [Internet]. En: LXXIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, 22 noviembre-2 diciembre 2021. Disponible en: https://issuu.com/senmadrid/docs/lxxiii_sen_abstracts_0127f584302dd8
- Straube A., Broessner G., Gaul C., Hamann X., Kraya T., Schuarte I., Neeb L. FINES-SE: Fremanezumab for Preventive Treatment in Migraine (Internet) Poster Presented at IHC - International Headache Congress (8th -12th September 2021) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8421196/>
- Fofi L, Egeo G, Aurilia C, Costa C, Altamura C, Vernieri F. Fremanezumab in the prevention of high-frequency episodic and chronic migraine: Friend (fremanezumab in real world study), the first Italian multicenter, prospective real-life study. (Internet) Data presented at the World Congress of Neurology (WCN) October 2021. Disponible en: [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(21\)01968-7/fulltext#relatedArticles](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(21)01968-7/fulltext#relatedArticles)
- Cheng F, Wu Q, Hussain M, Wilkinson V, Khalil M, Ahmed F. Efficacy of fremanezumab in refractory chronic migraine patients: Real-world data from the Hull Migraine Clinic, UK. (Internet). Data presented in The International Headache Congress IHS and EHF, september 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8421196/>
- McAllister P, Lamerato L, Krasenbaum LJ, Cohen JM, Tangirala K, Thompson S, et al. Real-world impact of fremanezumab on migraine symptoms and resource utilization in the United States. *J Headache Pain*. 2021;22(1):156.
- Cohen JM, Thompson S, Patterson-Lomba O, Driessen M, Semineiro M, Carr K, et al. Real-World reductions in migraine and headache days for patients with chronic and episodic migraine initiating fremanezumab in the US (4171). *Neurology*. 2021;96(15 Suppl).
- Driessen M, Patterson-Lomba O, Mu F, Thompson S, Semineiro M, Carr K, et al. POSA28 Reductions in Migraine and Headache Days After Initiating Fremanezumab for Patients with Migraine and Prior Use of Another Monoclonal Antibody Targeting the CGRP Pathway in a US Real-World Setting. *Value in Health [Internet]*. 2022;25(1). Disponible en: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(21\)01896-9/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(21)01896-9/fulltext)
- Robbins L. CGRP monoclonal antibodies for chronic migraine: Year 1 of clinical use. *Practical Pain Management [Internet]*. Año;19(6):58-62. Disponible en: <https://www.practicalpainmanagement.com/pain/headache/cgrp-mono-clonal-antibodies-chronic-migraine-year-1-clinical-use>
- Morollón Sánchez-Mateos N, Belvis Nieto R, Masip Torne M, Pages Puigdemont N, De Dios López, A. Efectividad y seguridad del "switch" del tratamiento con anticuerpos monoclonales para la prevención de la migraña crónica [Internet]. En: LXXIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, 22 noviembre-2 diciembre 2021. Disponible en: https://issuu.com/senmadrid/docs/lxxiii_sen_abstracts_0127f584302dd8
- Overeem LH, Peikert A, Hofacker MD, Kamm K, Ruscheweyh R, Gendolla A, et al. Effect of antibody switch in non-responders to a CGRP receptor antibody treatment in migraine: A multi-center retrospective cohort study. *Cephalalgia*. 2022;42(4-5):291-301.
- Nieves Castellanos C, Losada López M, Fabrici Marin M.I. Pérez García M.J. Fallo del tratamiento monoclonal anti-CGRP en migraña. ¿Retiramos el tratamiento o lo cambiamos? [Internet]. En: LXXIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, 22 noviembre-2 diciembre 2021. Disponible en: https://issuu.com/senmadrid/docs/lxxiii_sen_abstracts_0127f584302dd8
- Porta-Etessam J, González-García N, Guerrero AL, García-Azorín D. Failure to monoclonal antibodies against CGRP or its receptor does not preclude lack of efficacy to other drugs from the same therapeutic class. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021;36(8):638-40.
- Espada FJ, Perkal H.D., Giraldo D.M. Casadevall T., Guerrero C. Utilidad del cambio entre anticuerpos monoclonales anti-CGRP (proteína asociada al gen de la calcitonina en no respondedores [Internet]. En: LXXIII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, 22 noviembre-2 diciembre 2021. Disponible en: https://issuu.com/senmadrid/docs/lxxiii_sen_abstracts_0127f584302dd8



Enfermedades neurológicas y juego

Neurological diseases and gaming

David de Noreña¹, David Ezpeleta² y Germán Latorre³

¹Unidad de Daño Cerebral Adquirido, Hospital Beata María Ana;

²Servicio de Neurología, Hospital Universitario Quirónsalud Madrid, Pozuelo de Alarcón;

³Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada. Madrid, España

Resumen

Dado que las conductas relacionadas con el juego patológico tienen su asiento en alteraciones del funcionamiento de los sistemas de recompensa cerebral, es razonable pensar que diferentes enfermedades neurológicas puedan cursar con síntomas relacionados con problemas del control de impulsos. En un modelo lesional, cualquier proceso que curse con un daño cerebral adquirido en zonas relacionadas con el sistema límbico o la corteza orbitofrontal podría, al menos en teoría, producir síntomas *gambling-like*. Por otro lado, se ha encontrado una relación muy relevante entre diferentes enfermedades neurológicas y el juego. En la epilepsia, especialmente la del lóbulo temporal y la que cursa con auras autoscópicas que involucren a la ínsula, así como en la demencia frontotemporal, se han descrito conductas de juego patológico. El paradigma de enfermedad neurológica relacionada con el juego patológico es la enfermedad de Parkinson y su compleja relación con los agonistas dopaminérgicos.

Palabras clave: Juego patológico. Daño cerebral adquirido. Enfermedades neurológicas. Epilepsia. Enfermedad de Parkinson. Trastornos del movimiento. Demencias.

Abstract

Given that the behaviors related to pathological gambling are based on alterations in the functioning of brain reward systems, it is reasonable to think that different neurological diseases may present with symptoms related to impulse control problems. In a lesion model, any disorder that causes acquired brain damage in areas related to the limbic system or the orbitofrontal cortex could, at least in theory, produce gambling-like symptoms. On the other hand, a very relevant relationship has been found between different neurological disorders and gambling. In epilepsy, especially temporal lobe epilepsy and epilepsy with autoscopic auras involving the insula, as well as in frontotemporal dementia, pathological gambling behaviors have been described. The paradigm of neurological disorder related to abnormal gambling is Parkinson's disease and its complex relationship with dopaminergic agonists.

Keywords: Pathological gambling. Acquired brain damage. Neurological diseases. Epilepsy. Parkinson's disease. Movement disorders. Dementia.

Autor de correspondencia:
David de Noreña
E-mail: danomart78@gmail.com

Fecha de recepción: 01-04-2022
Fecha de aceptación: 15-04-2022
DOI: 10.24875/KRANION.M22000027

Disponible en internet: 18-06-2022
Kranion. 2022;17:49-58
www.kranion.es

«Por ridícula que parezca mi gran confianza en los beneficios de la ruleta, más ridícula aún es la opinión corriente de que es absurdo y estúpido esperar nada del juego. ¿Y por qué el juego habrá de ser peor que cualquier otro medio de procurarse dinero, por ejemplo, el comercio? Una cosa es cierta: que de cada ciento gana uno. Pero eso ¿a mí qué me importa?»

El jugador
Fiódor Dostoyevski

INTRODUCCIÓN

El juego patológico (JP) ha sido catalogado clásicamente dentro de los trastornos del control de impulsos, aunque recientemente se está revisando su reclasificación en el contexto de las adicciones, en concreto en la sección de trastornos no relacionados con sustancias, tal y como se recoge en la última edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5)¹. Dichos criterios diagnósticos han sido previamente revisados en otro artículo de esta misma revista². Esta reclasificación probablemente pueda atribuirse a la creciente evidencia de que los trastornos relacionados con el JP tienen similitudes con los trastornos por abuso de sustancias a muchos niveles (genético, neuroquímico, neurobiológico, características clínicas y respuesta a tratamientos). Van Holst et al. identificaron cuatro procesos cognitivos que inician y mantienen la conducta adictiva, especialmente en el trastorno de JP: a) recompensa y castigo; b) impulsividad; c) sesgo atencional y reactividad a señales, y d) funciones ejecutivas (FE), relacionadas con la capacidad de decisión³. Es indudable que el asiento de todas estas funciones neurobiológicas es el cerebro humano y, por tanto, que lesiones o procesos que afecten a zonas concretas del cerebro, así como sustancias o situaciones médicas determinadas, puedan producir cambios en la función cerebral que acaben dando lugar a un modelo clínico de trastorno de control de impulsos que se manifieste con conductas de JP.

DAÑO CEREBRAL ADQUIRIDO Y JUEGO PATOLÓGICO

Se han descrito casos aislados de conductas *gambing-like* en pacientes con lesiones cerebrales de distinta índole (ictus, esclerosis múltiple, encefalitis, traumatismos, etc.) donde los síntomas relacionados con conductas anormales hacia el juego se acompañaban de distintos grados de disfunción neurológica, síntomas focales u otras anomalías cognitivas y neuropsiquiátricas. En un contexto de neurología lesional y topográfica clásica, los pacientes con daño cerebral adquirido (DCA) constituyen el paradigma fisiopatológico para explicar la semiología clínica, por lo que se aborda ahora este apartado, aunque la literatura es relativamente limitada.

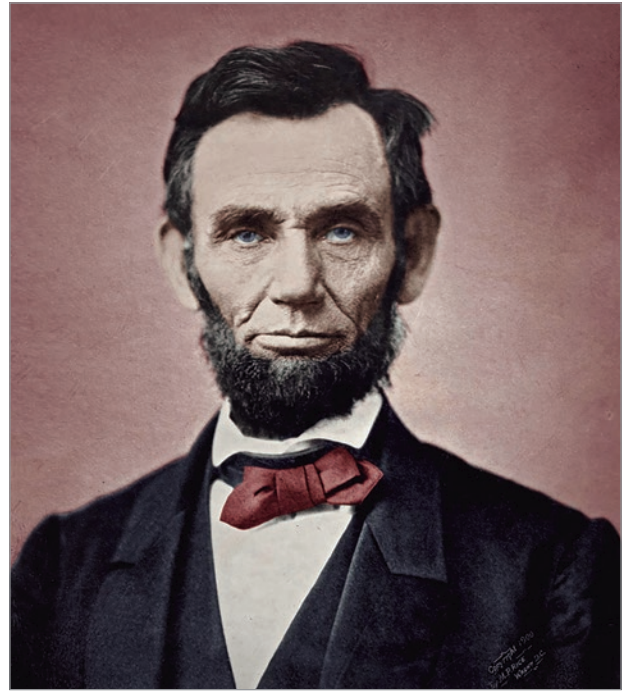


FIGURA 1. Retrato de Abraham Lincoln. Se puede apreciar la hipertropía de su ojo izquierdo y se intuye la cicatriz en la zona lateral izquierda de la cabeza (fuente: Creative Commons).

ABRAHAM LINCOLN, TRAUMATISMOS CRANEALES Y JUEGOS DE CARTAS

El presidente estadounidense más famoso de todos los tiempos, Abraham Lincoln, sufrió un daño cerebral traumático en su infancia cuando una mula le coceó, golpeándole en la parte frontal izquierda de la cabeza. Si bien es imposible saber con certeza cuáles fueron los efectos de esta herida a largo plazo, algunos autores especulan con que este acontecimiento pudo contribuir a su conocido carácter melancólico y tendencia a la depresión, así como a la presencia de una hipertropía izquierda intermitente (Fig. 1). Su documentada diplopía, que se expresaba especialmente cuando miraba hacia abajo, le hacía inclinar y ladear su cabeza para compensar dichas dificultades⁴, lo que probablemente se debiera a una lesión del cuarto nervio craneal.

Un detalle curioso que señalan algunos de sus biógrafos es que Abraham Lincoln pudo haberse vuelto adicto al juego en su juventud cuando era árbitro en las peleas de gallos. En ese momento, los juegos de azar eran muy comunes en los barcos fluviales, donde trabajaba el joven Lincoln. Su primer encuentro con el póquer tuvo lugar allí y continuó durante toda su vida. Se cuenta que Lincoln tenía su propio ritual lúdico: cada apuesta comenzaba con una moneda de un centavo. Tras su muerte, algunas industrias del juego comenzaron a imprimir tarjetas con su imagen.

Desconocemos a ciencia cierta si Lincoln sería hoy en día diagnosticado de jugador patológico o incluso de

si ese hecho temprano, el traumatismo craneoencefálico (TCE), condicionó de algún modo su conocida afición a los juegos de cartas o su ampliamente descrita y carismática personalidad. De lo que hoy en día quedan pocas dudas es de la relación entre el juego problemático y el DCA, específicamente en el daño cerebral de origen traumático. Por ejemplo, Hodgins y Hollub hallaron en un estudio, en una muestra de 104 personas con problemas de JP en la comunidad, que prácticamente la mitad de ellos refería haber sufrido un TCE en algún momento de sus vidas⁵. Por otra parte, en una muestra de 738 veteranos de guerra estadounidenses se observó una correlación significativa entre haber sufrido un TCE y el JP⁶.

La relación entre una patología y otra dista mucho de ser comprendida plenamente y, por lo tanto, a día de hoy es aventurado establecer relaciones causales, ya que muchas variables intermedias pueden estar condicionando esta relación. En un artículo anterior² describimos la compleja red de factores sociodemográficos (p. ej., varón), ambientales (p. ej., acceso a juegos de azar), cognitivos (p. ej., sesgos cognitivos, dificultades ejecutivas), emocionales y de personalidad (p. ej., neuroticismo y desregulación emocional, sensibilidad a las propiedades reforzantes del juego, etc.) y, por supuesto, los mecanismos biológicos subyacentes (p. ej., circuitos mesolímbico-corticales) al JP.

Prueba de esta compleja red de interacciones, como recogen en un interesante artículo Turner et al.⁷, existe una documentada relación entre los TCE y el consumo de tabaco, alcohol y cannabis y, a su vez, una comorbilidad significativa entre problemas de juego y adicciones a sustancias, así como entre JP y problemas de salud mental. También la literatura pone en evidencia que los jugadores patológicos muestran una mayor agresividad, conductas de riesgo e impulsividad que la población general⁸, alteraciones que pueden observarse con cierta frecuencia en personas que han sufrido daño cerebral traumático. Por último, la investigación neurobiológica sugiere que la lesión de determinadas estructuras y vías puede producir conductas de riesgo y alterar la ejecución en tareas neuropsicológicas relacionadas con el juego⁹. Volviendo a Lincoln, podemos especular que en su afición al póker se entremezclaban factores como su exposición temprana a las apuestas y los juegos de azar, la distimia, que le hacía más sensible a las propiedades de refuerzo negativo del juego (esto es, jugar para «olvidar») y, quizás, las consecuencias que sobre su personalidad y su conducta pudo haber tenido ese TCE temprano.

SISTEMA DOPAMINÉRGICO MESOLÍMBICO E INCERTIDUMBRE, FUNCIONES EJECUTIVAS CALIENTES Y LAS APUESTAS COMO PRUEBA NEUROPSICOLÓGICA

Si bien los juegos de azar son un producto sociocultural, su universalidad hace inevitable poner el foco en

los factores neurobiológicos y evolutivos que pueden formar parte de sus cimientos. La incertidumbre y la necesidad de tomar decisiones y actuar en entornos inciertos es una parte consustancial de la naturaleza. Como señalan multitud de autores, buena parte de los animales se mueven en un delicado equilibrio entre *explotación* y *exploración*¹⁰; esto es, el uso del conocimiento actual para optimizar la probabilidad de supervivencia frente a la necesidad de obtener nuevo conocimiento que, previsiblemente, mejore las posibilidades de supervivencia futura. Esto se traduce en conductas de explotación de los recursos existentes conocidos (p. ej., fuentes de alimentos) y conductas de exploración del entorno en busca de nuevas fuentes de energía y potenciales peligros. Distintos autores, y aquí la analogía con el juego y las conductas adictivas, han vinculado el sistema dopaminérgico con dicho equilibrio¹⁰. Por una parte, como vimos en el anterior artículo, la descarga fásica de dopamina «marca» aquellos estímulos y conductas que, previsiblemente, pueden ayudarnos a alcanzar metas biológicamente relevantes. Por otra, la descarga tónica y la presencia de dopamina en el espacio extracelular parecen regular la responsividad general del sistema. Según Beeler et al.¹¹, una elevada dopamina tónica puede llevar a una mayor predisposición a conductas flexibles, de exploración y a invertir energía y vigor en estas, mientras que una reducida dopamina tónica conduce a una suerte de «ahorro» energético, que implica conductas de explotación y hábitos rígidos. Así pues, en los jugadores patológicos dicho sistema probablemente se encuentra alterado, bien por factores históricos y ambientales, bien por alteraciones neurobiológicas, como es el caso del DCA.

La estructura de los juegos de azar, en los que el sujeto debe tomar decisiones en situaciones de incertidumbre guiándose no solo por la reflexión, sino también por la valoración emocional de la situación, por «las tripas», es un excelente paradigma para valorar lo que algunos autores han llamado funciones ejecutivas (FE) «calientes»¹². Las FE «frías» se encuentran mediadas por las redes frontoestriatal dorsolateral y frontoparietal, e incluyen procesos como habilidades de resolución de problemas, la capacidad de mantener y organizar la información en la memoria operativa, planificar una respuesta y evaluar la eficacia de la solución. Así pues, las FE «frías» se asocian con la determinación racional de los riesgos y beneficios asociados a diferentes opciones, la habilidad para recuperarlos de la memoria y mantenerlos representados en la memoria operativa mientras se toma la decisión. Mientras, las FE «calientes» hacen referencia a procesos como la capacidad para ajustar la conducta social a la situación y a nuestros intereses en el largo plazo, regular las respuestas emocionales e inhibir reacciones impulsivas. Estas FE se encuentran mediadas por las cortezas orbitofrontal (OFC) y ventromedial (VMPFC), que se encuentran estrechamente relacionadas con estructuras límbicas como la amígdala, el hipotálamo, el hipocampo o las cortezas cingulada anterior y la insular,

¡Has ganado 150 \$!

...pero has perdido 250 \$

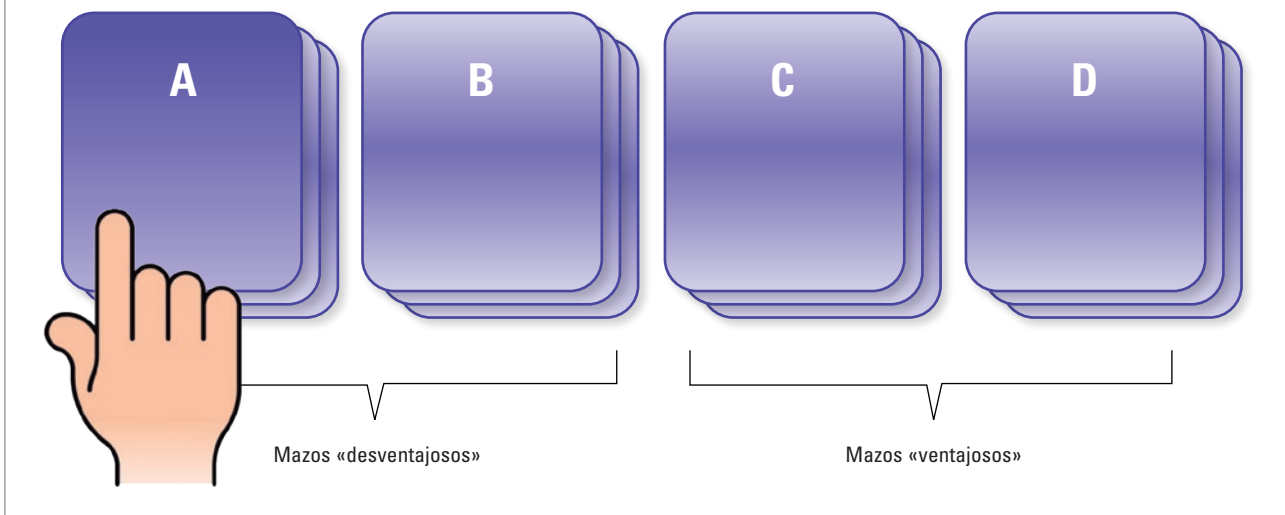


FIGURA 2. Representación esquemática de la *Iowa Gambling Task*. Cada carta escogida reporta una ganancia económica y, algunas de ellas, también una pérdida. Dos de los cuatro mazos son «ventajosos», ofreciendo ganancias pequeñas y pérdidas también pequeñas e implicando, por lo tanto, un balance final positivo. Los otros dos mazos, «desventajosos», ofrecen ganancias grandes, pero en el medio plazo, un balance negativo.

entre otras. Gracias a estas, el sujeto puede demorar la gratificación inmediata con el fin de ajustarse a metas a largo plazo, así como anticipar las consecuencias (interoceptivas y afectivas) posibles de una determinada decisión y utilizarlas para ajustar su conducta. Desde el punto de vista clínico, las alteraciones de las FE «calientes», así como otros síntomas comórbidos (p. ej., anosmia) caracterizan al síndrome orbitofrontal¹³, o, en otro tipo de clasificación nosológica, al trastorno orgánico de personalidad subtipo desinhibido¹⁴.

La *Iowa Gambling Task* (IGT) es una tarea neuropsicológica, fundamentalmente experimental, diseñada originalmente por Bechara¹⁵ para la valoración de este perfil de pacientes. Estos podían mostrar un rendimiento aceptable en pruebas ejecutivas clásicas y, sin embargo, presentar cambios drásticos en sus relaciones sociales, la gestión de las emociones y la toma de decisiones. La prueba consiste en cuatro mazos predeterminados de cartas que ocultan recompensas monetarias, y ocasionalmente pérdidas, que el sujeto debe ir revelando escogiendo para ello en cada jugada la carta superior de uno de los mazos. De los cuatro mazos, dos de ellos ofrecen recompensas económicas más grandes por término medio, pero también ocultan más pérdidas en el largo plazo. Los otros dos mazos, los beneficiosos, ofrecen cantidades más modestas, pero también menos pérdidas en el largo plazo y proporcionan, por tanto, un balance monetario positivo. A lo largo de numerosos ensayos, el sujeto va

aprendiendo, explícita o implícitamente, que algunos de los mazos son menos beneficiosos y tiende a evitarlos (Fig. 2). Sin embargo, los pacientes que mostraban lesiones en la OFC de cualquier etiología tendían a escoger la recompensa inmediata mayor, con independencia de que, en el largo plazo, acabaran perdiendo su dinero. Esto ocurría con independencia de que el paciente fuera consciente de que dicho curso de acción era perjudicial, lo que recuerda enormemente a la disociación pensamiento-acción que se observa en el jugador patológico o en el paciente adicto a sustancias. Así pues, los pacientes quedaban «adheridos» de forma miope al beneficio inmediato, con independencia de que este tuviera funestas consecuencias en el largo plazo.

Va más allá del propósito de este artículo presentar algunas de las hipótesis explicativas acerca de estas dificultades y de las funciones de la OFC, tales como la extendida hipótesis del *marcador somático* de Damasio¹⁶ o la hipótesis de la *reversibilidad del refuerzo*¹⁷. Tampoco las razonadas críticas a la validez de la prueba y/o a los mecanismos cognitivo-emocionales subyacentes a su realización. Únicamente cabe destacar que esta prueba ha sido aplicada a distintas poblaciones clínicas, como jugadores patológicos, pacientes con demencia frontotemporal (DFT), enfermedad de Parkinson (EP), o pacientes con trastornos de la conducta alimentaria, todas ellas con resultados más o menos similares a los pacientes con DCA¹⁸.

ENTONCES, ¿CUÁL ES LA RELACIÓN ENTRE DAÑO CEREBRAL Y JUEGO PATOLÓGICO?

Es fácil inferir de lo anterior que los pacientes con enfermedades neurológicas que afecten a circuitos y estructuras íntimamente relacionadas con aspectos motivacionales, el control de los impulsos y la conducta dirigida a objetivos presentan un mayor riesgo de sufrir adicciones y, más específicamente, JP. Pero ¿cuánto más vulnerables son las personas con DCA a los trastornos relacionados con el juego? Uno de los estudios con una muestra más amplia ha observado que las personas que han sufrido un TCE presentan 2,8 veces más probabilidades que el resto de la población de desarrollar problemas de juego de moderados a graves⁷. Uno de los aspectos más interesantes de este estudio es que pudo determinar que la asociación entre juego problemático y el TCE era independiente de otros factores comórbidos tales como el abuso de alcohol o el distrés emocional que, como se ha comentado anteriormente, se asocian frecuentemente tanto en los jugadores patológicos como en los pacientes con TCE.

A día de hoy, la relación entre DCA, específicamente daño cerebral traumático, y JP dista de poder ser considerada una relación causal directa. Teniendo en cuenta los estudios con tareas como la IGT, podríamos especular que la impulsividad y la dificultad para anticipar y reexperimentar las consecuencias emocionales que las decisiones miopes, guiadas por el beneficio inmediato, pueden tener en el largo plazo del paciente, podrían explicar, al menos parcialmente, la mayor prevalencia de JP en esta población. Podríamos también especular que, si bien la literatura es escasa en este sentido, otros pacientes con DCA por diferentes etiologías (p. ej., vascular, tumores frontales, etc.) presentarán también un mayor riesgo de desarrollar conductas adictivas en general y de JP en particular.

Ahora bien, no podemos perder de vista, como ya se expuso en anteriores artículos^{2,19}, que el juego (también el JP) es una conducta humana compleja, rica y multifactorial. Por ejemplificar este punto, consideremos que, en algunos pacientes con TCE, la impulsividad puede ser un rasgo de personalidad premórbido que, eventualmente, precipite tanto el traumatismo como el JP. Por otra parte, uno de los factores que pueden favorecer esta y otras adicciones es el distrés emocional y las alteraciones emocionales, sean primarias o secundarias (reactivas) al daño cerebral, extremadamente frecuentes en estos pacientes.

PRINCIPALES TRASTORNOS NEUROLÓGICOS ASOCIADOS AL JUEGO PATOLÓGICO

Se revisan a continuación algunos de los trastornos neurológicos más importantes, diferentes al DCA, relacionados con conductas anómalas en relación con el juego.

Epilepsia

Está documentada la asociación de epilepsia con trastornos psiquiátricos de diferente índole, especialmente trastornos afectivos (ansiedad, depresión, insomnio), así como sintomatología de corte psicótico que muchas veces puede ser ictal o postictal²⁰. Los trastornos obsesivos-compulsivos también se han estudiado, con resultados en ocasiones dispares²¹. Sí existen aportaciones relevantes sobre la relación entre trastornos relacionados con el JP y la epilepsia.

Dado que el JP es un problema complejo con interacciones neurológicas, psicológicas, económicas, sociales y demográficas, y que se asocia a comorbilidades como ansiedad, depresión, baja autoestima e impulsividad, no es de extrañar que los pacientes con epilepsia sean más vulnerables al confluir en ellos muchas de estas situaciones. Existen estudios neuropsicológicos que han utilizado situaciones de juego para analizar en personas con epilepsia los sustratos de la toma de decisiones y la tolerancia al riesgo, pero los datos en vida real sobre el verdadero impacto o incidencia del JP en este contexto no ha sido bien analizado²². Existen casos aislados en relación con pacientes que, además de la epilepsia, padecían retraso intelectual, autismo, psicosis, DFT o encefalitis autoinmune, por lo que se postula que el fenómeno pueda ser multifactorial en muchos pacientes²³. La relación entre epilepsia y conductas compulsivas se ha documentado relativamente bien, especialmente en crisis frontales y temporales²¹.

Dostoyevsky, la ínsula y la ruleta

Fódor Mikhailovich Dostoyevsky (1821-1881) es el paradigma de epilepsia y JP. Está bien documentado que el famoso escritor ruso padecía epilepsia (él mismo describió sus crisis de gran mal y auras extáticas) y ludopatía^{24,25}. Este tipo de auras epilépticas se presentan sobre todo en epilepsias del lóbulo temporal (ELT)²⁶. El propio escritor (Fig. 3) hace que uno de sus personajes, el príncipe Myshkin, las padeciera en una de sus más famosas novelas: *El idiota*. La auras epilépticas extáticas se caracterizan por un aumento del estado de alerta del paciente sobre sí mismo y sobre el entorno, un incremento de la confianza y un gozo extremo acompañado de una sensación numinosa²⁷. Tradicionalmente se han atribuido a un foco temporal, aunque hallazgos más recientes las han correlacionado con una disfunción de la corteza insular²⁸.

Esta estructura tiene una función especial en la autoconsciencia, así como en los sistemas de codificación de errores y predicción de riesgo del cerebro humano²⁹. La ínsula anterior, junto a otras estructuras, trabaja procesando diferentes eventos y sus más probables resultados. Si el resultado final no coincide con esta predicción, ocurre un proceso de codificación de error. El correcto funcionamiento de este proceso es esencial, dado que proyectará al resto de la corteza información para evitar



FIGURA 3. Retrato de Dostoyevsky. Vasili Perov (1834-1882). Óleo sobre lienzo. Galería Tretyakov, Moscú (fuente: Creative Commons).

la repetición de predicciones incorrectas³⁰. El funcionamiento de la ínsula anterior se ha demostrado esencial en tareas relacionadas con el juego en diferentes estudios. Esta doble función sobre la autopercepción y los sistemas de procesamiento del error puede explicar razonablemente bien la semiología de este tipo de auras epilépticas.

La adicción al juego de la ruleta también está documentada en la vida y obra de Dostoyevsky (de hecho, escribió la novela *El jugador* para pagar deudas de juego); también la relación de la ínsula con varios de los procesos que ocurren en el trastorno de JP: sesgo atencional, procesamiento de señales interoceptivas y/o emocionales y FE. Se ha postulado que la coexistencia de epilepsia con auras extáticas y ludopatía de Dostoyevsky podría ser reflejo de una disfunción insular³¹.

Epilepsia del lóbulo temporal

Varios estudios han apuntado que los pacientes con ELT obtienen puntuaciones más elevadas en escalas validadas para medición de la gravedad de los síntomas relacionados con la adicción al juego, como la *Gambling Symptom Assessment Scale* (G-SAS)²³, en comparación con pacientes afectados de epilepsia frontal o epilepsia generalizada idiopática. Se ha postulado que este hecho podría estar en relación con alteraciones de los circuitos mesolímbicos de la recompensa y, por tanto, entroncarse con otros trastornos que cursan con una desregulación

dopaminérgica. Se ha observado que pacientes con resección del lóbulo temporal realizan peor tareas relacionadas con decisiones de riesgo que controles sanos³². No se conocen los posibles efectos beneficiosos de tratar la epilepsia satisfactoriamente (con fármacos o con cirugía) sobre el trastorno por JP.

Epilepsias reflejas

Tromans describió el caso de una paciente con sospecha de ELT y graves problemas psiquiátricos cuyas crisis se desencadenaban por la excitación de ganar en el juego³³. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la relación entre epilepsia refleja y juego se basa en la capacidad para producir crisis que tienen los estímulos lumínicos repetitivos que aparecen por ejemplo en muchos videojuegos. Hoy en día, la mayoría de los videojuegos advierten de este hecho antes de que el usuario comience la partida. Se han descrito series de pacientes cuyas crisis se reproducen al jugar al mah-jong, especialmente en su forma computarizada. Este tipo concreto de epilepsia refleja está bien documentada en China y suele ocurrir en adultos, apareciendo normalmente con años de latencia desde el inicio del hábito del juego. Su descripción clínica y electrofisiológica es similar a otras epilepsias reflejas, como las inducidas por patrones geométricos, presentes en diferentes tipos de juegos³⁴. En general, la evitación de los estímulos desencadenantes suele ser el método terapéutico más eficaz, aunque la mayoría de los pacientes necesitan asociar algún tipo de fármaco anti-epiléptico.

Dentro de este grupo, y también relacionadas con la actividad lúdica, están las epilepsias inducidas por estímulos sonoros y las epilepsias musicogénicas (elementos centrales de los videojuegos actuales), así como las epilepsias inducidas por *praxis* que ocurren tras estímulos intelectuales complejos. Estas epilepsias pueden desencadenarse por la toma de decisiones, el pensamiento, el cálculo aritmético, la ordenación por tamaños o la realización de esquemas complejos en relación con los juegos³⁵. Todos estos elementos pueden aparecer en diversos juegos de mesa como las cartas, el ajedrez, las damas, el parchís o los eurojuegos (juegos de mesa temáticos), entre otros.

Este tipo de trastornos suele iniciar en la adolescencia y cursar con crisis mioclónicas, ausencias o crisis generalizadas tónico-clónicas, a veces con inicio parcial o mioclónico, y asociarse a otras crisis de aparente aparición espontánea. El electroencefalograma basal puede ser normal o mostrar patrones paroxísticos de punta-onda rápida generalizada que se exacerban con la actividad desencadenante³⁶. Rara vez son lesionales y en su fisiopatología está involucrado el lóbulo parietal no dominante y otras estructuras relacionadas con la toma de decisiones de tipo espacial, las praxias complejas y aspectos emocionales. En muchas ocasiones es difícil detectar el estímulo reflejo que las ocasiona y son etiquetadas como

epilepsias idiopáticas o mioclónicas juveniles. Algunos pacientes muestran conductas de autoinducción de las crisis.

Fármacos antiepilépticos

La relación entre los fármacos antiepilépticos (FAE) y el juego ha sido poco estudiada y en general es compleja. Por un lado, algunos FAE se pueden utilizar para el tratamiento psiquiátrico de los pacientes con trastornos del control de impulsos (carbamazepina, valproato, topiramato, lamotrigina), pero los niveles de evidencia son muy pobres y están habitualmente basados en casos aislados o series de casos³⁷. Por otro lado, se han descrito casos de pacientes con conductas relacionadas con el trastorno del control de impulsos y el JP aparentemente vinculadas al uso de algunos de estos fármacos, especialmente levetiracetam, cuyos efectos adversos de corte psiquiátrico son bien conocidos³⁸. En cualquier caso, se trata generalmente de observaciones aisladas y el mecanismo subyacente no es bien conocido.

Trastornos del movimiento

La relación entre diferentes trastornos del movimiento y síntomas y enfermedades psiquiátricas es bien conocida. La participación de los ganglios de la base, los circuitos mesolímbicos y sus conexiones frontales, circuitos de Papez y otras estructuras cercanas que subyacen en la fisiopatología de muchas de estas enfermedades explican en gran parte esta asociación.

Enfermedad de Parkinson y agonistas dopaminérgicos

Sin lugar a dudas, la EP es donde mejor documentada está la relación entre JP y enfermedad neurológica. La incidencia de JP en pacientes con EP está significativamente elevada (3,4-6,1%) con respecto a la población general (0,25-2%), muchas veces en asociación con otros trastornos del control de impulsos como la hipersexualidad o las compras compulsivas³⁹. Los factores de riesgo para el desarrollo de esta complicación son: pacientes jóvenes, varones, fumadores o con historia personal o familiar de abuso de alcohol y puntuaciones elevadas en escalas de impulsividad. Normalmente se trata de pacientes con un inicio más precoz de la enfermedad y que suelen presentar episodios de manía o hipomanía durante el periodo *on* del tratamiento sintomático⁴⁰.

La etiopatogenia exacta de esta complicación no se conoce en su totalidad, pero la relación con la terapia sustitutiva de dopamina, especialmente el uso de agonistas dopaminérgicos, centra el debate sobre la relación entre EP y JP. La levodopa parece tener un rol menor, pues este síndrome se asocia con mucha menor frecuencia a este tratamiento en monoterapia; sin embargo, sí se le ha relacionado en politerapias dopaminérgicas, donde

también se ha descrito la aparición del síndrome de desregulación dopaminérgica y el *punding* (un comportamiento compulsivo y estereotipado, no claramente relacionado con JP)⁴¹.

La relación con la estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico es controvertida, habiéndose descrito tanto su aparición (que normalmente se resuelve con el ajuste de los parámetros de estimulación) como su resolución en algunos pacientes. Este último supuesto podría estar en relación con la reducción de la dosis de agonistas dopaminérgicos subsecuente a la mejoría motora tras la cirugía⁴². La existencia de casos de JP en EP que aparece *de novo* tras la estimulación cerebral profunda suscita preguntas fisiopatológicas interesantes. Se postula que la estimulación de la subregión límbica del núcleo subtalámico podría afectar a la neurotransmisión del circuito tálamo-corteza-ganglios basales-sistema límbico. Algunos estudios han demostrado un aumento de impulsividad en los pacientes con EP operados. Dado que la impulsividad se considera un factor de riesgo para JP, esta controvertida relación entre estimulación subtalámica y JP plantea preguntas sobre el verdadero papel de la impulsividad en el desarrollo del JP, al menos en la EP⁴³.

Por otro lado, la aparición diferencial de estas complicaciones plantea la posibilidad de que exista una susceptibilidad genética. Se han estudiado varios genes relacionados con la función de los sistemas de recompensa mesolímbicos como DRD4, cuyas anomalías se correlacionan con una menor densidad de receptores D2 en el estriado y una mayor impulsividad⁴⁴. Sin embargo, no se ha correlacionado con claridad en la EP. Mutaciones del gen *DRD3* sí que se han relacionado con mayor riesgo de JP en la EP, no así en la población general. Sin embargo, esta mutación también se correlaciona con una menor respuesta a pramipexol y, por tanto, a un uso de dosis mayores de medicación⁴⁵. Se ha comunicado una asociación entre cambios genéticos en el transportador de serotonina 5-HTTLPR y riesgo de desarrollar depresión reactiva, impulsividad, agresividad y aumento de actividad en la amígdala tras estímulos visuales negativos, además de JP en la EP⁴⁶. Otra alteración genética posiblemente asociada es la del gen *GRIN2B* (subunidad 2B del receptor de NMDA), cuya expresión es casi exclusiva del hipocampo, la amígdala y la corteza frontal. Mutaciones de este gen se han relacionado con esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo y problemas en la toma de decisiones⁴⁷.

Desde un punto de vista neuroanatómico, casi todos los estudios han demostrado alteraciones en el sistema de recompensa mesolímbico, fundamentalmente en la OFC y el estriado ventral. Se han encontrado también anomalías funcionales en el hipocampo, el giro parahipocampal, la amígdala, la ínsula y el cíneo del hemisferio derecho⁴⁸. Algunos trabajos han demostrado que los agonistas dopaminérgicos afectan al procesamiento de las recompensas al reducir la capacidad de la OFC para la predicción de errores y el aprendizaje mediante

recompensas. Así, estos fármacos acaban produciendo una regulación a la baja en las conexiones frontoestriales y al alza en el estriado, produciendo la conducta impulsiva⁴⁹.

Finalmente, la IGT se ha aplicado a pacientes con EP con resultados interesantes, observándose un aumento de la toma de decisiones de riesgo en este grupo de pacientes. El manejo del JP en la EP es complejo. Parece que solo reduciendo la dosis o retirando los agonistas dopaminérgicos se obtienen resultados favorables, pero a costa de la posibilidad de empeorar los síntomas motores de la enfermedad.

Síndrome de Tourette y trastorno por tics

A pesar de la fuerte asociación entre síndrome de Tourette (ST), tics motores y déficit de control de impulsos e hiperactividad, existe muy poca literatura sobre la asociación entre estos trastornos y el JP. Algunos análisis neuropsicológicos apuntan a la existencia de diferencias entre los pacientes con ST y aquellos que padecen diferentes adicciones⁵⁰. Se sabe que el ST se asocia a varias comorbilidades psiquiátricas y trastornos de la personalidad que, al menos *a priori*, sí podrían tener asociación con el JP. Se han encontrado algunos polimorfismos genéticos comunes en conductas adictivas, impulsivas y compulsivas entre JP, adicción a sustancias, ST y trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en relación con el gen *DRD4*⁵¹. Diversos estudios han mostrado un sustrato neurocognitivo y de afectación de FE similar en el JP y otros trastornos por abuso de sustancias (como el alcoholismo) con respecto a controles sanos. Sin embargo, al compararlos con una población de pacientes con ST, solo se encuentran diferencias en tareas de inhibición, por lo que se hace necesaria la realización de estudios más extensos en este sentido. Tampoco existen estudios epidemiológicos fiables que relacionen el ST con el JP, aunque sí se ha descrito un aumento de conductas impulsivas.

Enfermedad de Huntington

La mayor parte de los mecanismos fisiopatológicos que explican los síntomas motores, cognitivos y emocionales que aparecen en la enfermedad de Huntington (EH) subyace en la atrofia estriatal progresiva que afecta a los circuitos corticoestriales. Estos circuitos son los mismos que se afectan en pacientes con JP, por lo que sería esperable encontrar una mayor incidencia de conductas adictivas en relación con el juego en pacientes con EH. Sin embargo, esta asociación no se encuentra claramente descrita en la literatura médica, mención aparte de algunos casos aislados o descripciones de alguna familia⁵².

Para explicar este hecho se ha postulado que la edad de inicio y los intensos síntomas motores podrían actuar como factores protectores en un contexto sociofamiliar

concreto. También es posible que exista un mecanismo neurobiológico diferente que afecte al procesamiento emocional. Así, los pacientes con JP muestran una sensibilidad aumentada a estímulos de tipo recompensa, mientras que en la EH se ha descrito una reducción a la sensibilidad al castigo y a los estímulos negativos. Esto podría explicar por qué los pacientes con EH no muestran un riesgo elevado de iniciar conductas adictivas, aunque sí parece que pueden tener mayor riesgo de perpetuarlas en caso de que por algún motivo estas comiencen.

La aplicación de la IGT a pacientes con EH ha mostrado una tendencia a procesar anormalmente situaciones de decisión de riesgo. Como ya se ha mencionado, esto involucra a circuitos límbico-corticoestriales. La bien documentada rigidez cognitiva y perseveración de estos pacientes podría indicar que se encuentran en riesgo de perpetuar conductas adictivas una vez se inician y que, por tanto, debería de extremarse la vigilancia clínica.

Demencias. Demencia frontotemporal

Desde un punto de vista neuroanatómico es obvia la posible relación entre conductas de JP y la afectación de diferentes áreas corticales o subcorticales en relación con el control de impulsos y, por tanto, con la aparición de conductas anormales relacionadas con el juego en diferentes tipos de demencias. Sin embargo, en la mayoría de estos pacientes, tales manifestaciones son transitorias (dado también el carácter degenerativo de estas enfermedades) y suelen acompañarse de síntomas psicológicos y conductuales más patentes. La demencia donde mejor documentada está dicha asociación es la DFT, especialmente en su variante conductual, una de las causas de demencia de inicio precoz más frecuente⁵³.

El inicio suele manifestarse con cambios de personalidad, conductas repetitivas o estereotipadas y pérdida de empatía social, síntomas generalmente asociados a atrofia de la VMPFC, así como a disfunción de la ínsula, tálamo, ganglios basales o lóbulos temporales. La disfunción de la VMPFC se ha asociado a alteraciones del manejo financiero, errores en la toma de decisiones y JP que, en muchas ocasiones, se ha descrito como el inicio clínico de la enfermedad⁵⁴. De nuevo, la IGT se correlaciona con una reducción de la actividad de esta zona concreta de la corteza prefrontal, así como con otras alteraciones ejecutivas. Un cambio brusco de personalidad o la aparición de conductas anormales relacionadas con el juego deben hacernos sospechar el inicio de alguna variante de DFT.

Existen descripciones de conductas de corte ludopático o relacionadas con alteraciones del control de impulsos en muchas otras demencias y enfermedades neurodegenerativas (p. ej., DFT asociada a esclerosis lateral amiotrófica). En la mayoría de los casos se puede hacer hipótesis sobre las posibles áreas cerebrales específicas afectadas, ya comentadas a lo largo del presente trabajo.

Miscelánea

Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Se ha observado una prevalencia elevada de TDAH en pacientes con JP (25-30%), si bien se ha evaluado en estudios retrospectivos con ciertas limitaciones. En los pacientes en que coexisten ambas entidades se ha encontrado una mayor prevalencia de trastornos por consumo de sustancias y *cluster* de personalidad B, así como una mayor incidencia de conductas autolíticas⁵⁵. La gravedad y la persistencia en el tiempo de las conductas adictivas relacionadas con el juego en la población general parecen más intensas en sujetos que, además, tienen diagnóstico de TDAH. Por tanto, se ha considerado al TDAH como un posible factor de riesgo para el desarrollo de JP, y la presencia de diferentes comorbilidades, especialmente de tipo psiquiátrico, obligan a un abordaje terapéutico mucho más cuidadoso en este subgrupo de pacientes.

Cefaleas

Que sepamos, nunca se ha estudiado la posible relación entre JP y cefaleas primarias o secundarias. Desde el punto de vista fisiopatológico, neuroanatómico y debido a asociaciones comórbidas y epidemiológicas, plantear una posible relación con la cefalea por uso excesivo de medicación analgésica no parece aventurado ni gratuito. En estos pacientes están claras las conductas adictivas, así como el déficit de control de impulsos, la baja tolerancia a la frustración, la ansiedad anticipatoria y otras asociaciones con comorbilidades psiquiátricas que harían pensar en una posible correlación entre esta entidad y algún tipo de disfunción del control de impulsos que, eventualmente, pudiera llevar a conductas de juego anómalas⁵⁶.

En la cefalea en racimos sería interesante plantear estudios sobre esta posible asociación, dadas las características neuropsiquiátricas de los pacientes que las padecen y la mayor incidencia de conductas adictivas en esta población (tabaquismo, abuso de sustancias). Sin embargo, al igual que en otras enfermedades mencionadas anteriormente, puede ser difícil discernir hasta qué punto esta asociación entre JP y enfermedad es primaria o secundaria. Finalmente, la cefalea es una manifestación que en ocasiones se ha descrito asociada a la propia pléyade sintomática del JP, especialmente en relación con el *craving* y la abstinencia.

CONCLUSIONES

La relación entre JP y trastornos neurológicos está relativamente bien establecida, pero es difícil establecer una causalidad directa o atribuida a un único factor dada la multitud de variables que entran en juego. Los trastornos relacionados con el juego o la repercusión de este en

algunas enfermedades neurológicas es conocida y se puede correlacionar con la disfunción de diferentes áreas cerebrales relacionadas con la toma de decisiones en situaciones de incertidumbre o la capacidad del cerebro para ponderar los riesgos. Al igual que en otros procesos neurológicos, cualquier etiología que afecte a estas áreas es, al menos en teoría, susceptible de favorecer algún tipo de trastorno relacionado con el juego. Dicha relación se ha establecido en el DCA de múltiples causas, así como la presencia de otros trastornos relacionados con el control de impulsos. Aquellas enfermedades neurológicas que produzcan comorbilidades psiquiátricas relacionadas con la atención selectiva, las FE, la toma de decisiones y los trastornos afectivos también serán susceptibles de aumentar el riesgo de JP. En epilepsias y la EP tratada con agonistas dopaminérgicos esta relación está relativamente bien documentada. Sin embargo, actualmente existe un déficit de estudios epidemiológicos, clínicos o de investigación más rigurosos que permitan estudiar la relación entre JP y diversas enfermedades neurológicas más allá de casos u observaciones aisladas. Se trata sin duda de un área de conocimiento por explorar.

FINANCIACIÓN

La presente revisión no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta revisión no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
2. de Noreña D, Muñoz A, Ezpeleta D, Latorre G. Juego patológico: historia y bases neuroanatómicas y fisiopatológicas. *Kranion*. 2021;16:123-30.
3. van Holst RJ, van den Brink W, Veltman DJ, Goudriaan AE. Why gamblers fail to win: a review of cognitive and neuroimaging findings in pathological gambling. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010;34(1):87-107.

4. Goldstein JH. Lincoln's vertical strabismus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1997;34(2):118-20.
5. Hodgins DC, Holub A. Components of impulsivity in gambling disorder. *Int J Ment Health Addict*. 2015;13(6):699-711.
6. Whiting SW, Potenza MN, Park CL, McKee SA, Mazure CM, Hoff RA. Investigating veterans' pre-, peri-, and post-deployment experiences as potential risk factors for problem gambling. *J Behav Addict*. 2016;5(2):213-20.
7. Turner NE, McDonald AJ, Ialomiteanu AR, Mann RE, McCreedy J, Millstone D et al. Moderate to severe gambling problems and traumatic brain injury: A population-based study. *Psychiatry Res*. 2019;272:692-7.
8. Korman LM, Collins J, Dutton D, Dhayananthan B, Littman-Sharp N, Skinner W. Problem gambling and intimate partner violence. *J Gamb Stud*. 2008;24(1):13-23.
9. Levine B, Black SE, Cheung G, Campbell A, O'Toole C, Schwartz ML. Gambling task performance in traumatic brain injury: relationships to injury severity, atrophy, lesion location, and cognitive and psychosocial outcome. *Cogn Behav Neurol*. 2005;18(1):45-54.
10. Cohen JD, McClure SM, Yu AJ. Should I stay or should I go? How the human brain manages the trade-off between exploitation and exploration. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2007;362(1481):933-42.
11. Beeler JA. Thorndike's Law 2.0: Dopamine and the regulation of thrift. *Front Neurosci*. 2012;6:116.
12. Zelazo PD, Müller U. Executive function in typical and atypical development. En: Goswami U, editor. *Handbook of Childhood Cognitive Development*. Oxford: Blackwell; 2002. pp. 445-469.
13. Duffy JD, Campbell JJ 3rd. The regional prefrontal syndromes: a theoretical and clinical overview. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994 Fall;6(4):379-87.
14. Organización Mundial de la Salud. CIE-10. Décima revisión de la clasificación internacional de las enfermedades. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid: Méditor; 1992.
15. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*. 1994;50(1-3):7-15.
16. Bechara A, Damasio AR. The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision. *Games Econ Behav*. 2005;52(2):336-72.
17. Rolls ET. The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn*. 2004;55(1):11-29.
18. Chiu YC, Huang JT, Duann JR, Lin CH. Editorial: Twenty years after the Iowa Gambling Task: Rationality, emotion, and decision-making. *Front Psychol*. 2018;8:2353.
19. de Noreña D, Muñoz A, Ezpeleta D, Latorre G. Neurociencia cognitiva del juego: aspectos históricos y neurobiología de la toma de decisiones estratégicas. *Kranion*. 2020;17:148-60.
20. García-Morales I, de la Peña Mayor P, Kanner AM. Psychiatric comorbidities in epilepsy: identification and treatment. *Neurologist*. 2008;14(6 Suppl 1):S15-25.
21. Kim SJ, Lee SA, Ryu HU, Han SH, Lee GH, Jo KD, et al. Factors associated with obsessive-compulsive symptoms in people with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2020;102:106723.
22. Heaney D, Baxendale S. Epilepsy & gambling: Risk factors for problem gambling behaviors in people with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2021;122:108082.
23. Cavanna AE, Mula M, Strigaro G, Servo S, Tota G, Barbagli D, et al. Clinical correlates of pathological gambling symptoms in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2008;49(8):1460-4.
24. Tényi D, Gyimesi C, Kovács N, Tényi T, Janszky J. The possible role of the insula in the epilepsy and the gambling disorder of Fyodor Dostoyevsky. *J Behav Addict*. 2016;5(3):542-7.
25. Alajouanine T. Dostoyevski's epilepsy. *Brain*. 1963;86:210-8.
26. Cirignotta F, Todesco CV, Lugaresi E. Temporal lobe epilepsy with ecstatic seizures (so-called Dostoyevsky epilepsy). *Epilepsia*. 1980;21(6):705-10.
27. Arias M. Neurology of ecstatic religious and similar experiences: Ecstatic, orgasmic, and musicogenic seizures. Stendhal syndrome and autoscopic phenomena. *Neurologia (Engl Ed)*. 2019;34(1):55-61.
28. Landtblom AM, Lindehammar H, Karlsson H, Craig AD. Insular cortex activation in a patient with "sensed presence"/ecstatic seizures. *Epilepsy Behav*. 2011;20(4):714-8.
29. Clark L, Studer B, Bruss J, Tranel D, Bechara A. Damage to insula abolishes cognitive distortions during simulated gambling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(16):6098-103.
30. Preuschoff K, Quartz SR, Bossaerts P. Human insula activation reflects risk prediction errors as well as risk. *J Neurosci*. 2008;28(11):2745-52.
31. Seneviratne U. Fyodor Dostoyevsky and his falling sickness: a critical analysis of seizure semiology. *Epilepsy Behav*. 2010;18(4):424-30.
32. Labudda K, Frigge K, Horstmann S, Aengenendt J, Woermann FG, Ebner A, et al. Decision making in patients with temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*. 2009;47(1):50-8.
33. Tromans S, Diehl B, Kiani R. Association of temporal lobe epilepsy with gambling disorder in a patient with mild intellectual disability and autism spectrum disorder. *Seizure*. 2019;69:17-19.
34. An D, Zou X, Chen T, Yan B, Liu L, Zhou D. Clinical characteristics and prognosis of mah-jong-induced epilepsy: A cohort review of 56 patients. *Epilepsy Behav*. 2015;53:117-9.
35. Goossens LA, Andermann F, Andermann E, Rémillard GM. Reflex seizures induced by calculation, card or board games or spatial tasks: a review of 25 patients and delineation of the epileptic syndrome. *Neurology*. 1990;40:1171-6.
36. Salas-Puig J, Mateos V, Castroverde AGD, Vera E, Lahoz CH. Two cases of reflex epilepsy with response to games of chance, calculations and spatial decisions. En: Wolf P, editor. *Epileptic seizures and syndromes*. Londres: John Libbey & Company; 1994. pp. 93-8.
37. Roncero C, Rodríguez-Urrutia A, Grau-López L, Casas M. Trastornos del control de impulsos y tratamiento con antiepilépticos. *Actas Esp Psiquiatr*. 2009;37(4):205-12.
38. Storrier S, Beran RG. Compulsive gambling possibly associated with antiepileptic medication. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2014;2:15-6.
39. Heiden P, Heinz A, Romanczuk-Seiferth N. Pathological gambling in Parkinson's disease: what are the risk factors and what is the role of impulsivity? *Eur J Neurosci*. 2017;45(1):67-72.
40. Voon V, Thomsen T, Miyasaki JM, de Souza M, Shafro A, Fox SH et al. Factors associated with dopaminergic drug-related pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2007;64(2):212-6.
41. Molina JA, Sáinz-Artiga MJ, Fraile A, Jiménez-Jiménez FJ, Villanueva C, Ortí-Pareja M et al. Pathologic gambling in Parkinson's disease: a behavioral manifestation of pharmacologic treatment? *Mov Disord*. 2000;15(5):869-72.
42. Ardouin C, Voon V, Worbe Y, Abouazar N, Czernecki V, Hosseini H et al. Pathological gambling in Parkinson's disease improves on chronic subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord*. 2006;21(11):1941-6.
43. Frank MJ, Samanta J, Moustafa AA, Sherman SJ. Hold your horses: impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science*. 2007;318(5854):1309-12.
44. Lobo DS, Souza RP, Tong RP, Casey DM, Hodgins DC, Smith GJ et al. Association of functional variants in the dopamine D2-like receptors with risk for gambling behaviour in healthy Caucasian subjects. *Biol Psychol*. 2010;85(1):33-7.
45. Lee JY, Lee EK, Park SS, Lim JY, Kim HJ, Kim JS et al. Association of DRD3 and GRIN2B with impulse control and related behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(12):1803-10.
46. Sakado K, Sakado M, Muratake T, Mundt C, Someya T. A psychometrically derived impulsive trait related to a polymorphism in the serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) in a Japanese nonclinical population: assessment by the Barratt impulsiveness scale (BIS). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2003;121B(1):71-5.
47. Ness V, Arning L, Niesert HE, Stüttgen MC, Epplen JT, Beste C. Variations in the GRIN2B gene are associated with risky decision-making. *Neuropharmacology*. 2011;61(5-6):950-6.
48. Cilia R, Siri C, Marotta G, Isaias IU, De Gaspari D, Canesi M et al. Functional abnormalities underlying pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2008;65(12):1604-11.
49. van Eimeren T, Ballanger B, Pellecchia G, Miyasaki JM, Lang AE, Strafella AP. Dopamine agonists diminish value sensitivity of the orbitofrontal cortex: a trigger for pathological gambling in Parkinson's disease? *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(13):2758-66.
50. Goudriaan AE, Oosterlaan J, de Beurs E, van den Brink W. Neurocognitive functions in pathological gambling: a comparison with alcohol dependence, Tourette syndrome and normal controls. *Addiction*. 2006;101(4):534-47.
51. Comings DE, Gonzalez N, Wu S, Gade R, Muhleman D, Saucier G et al. Studies of the 48 bp repeat polymorphism of the DRD4 gene in impulsive, compulsive, addictive behaviors: Tourette syndrome, ADHD, pathological gambling, and substance abuse. *Am J Med Genet*. 1999;88(4):358-68.
52. Kalkhoven C, Sennef C, Peeters A, van den Bos R. Risk-taking and pathological gambling behavior in Huntington's disease. *Front Behav Neurosci*. 2014;8:103.
53. Kloeters S, Bertoux M, O'Callaghan C, Hodges JR, Hornberger M. Money for nothing - Atrophy correlates of gambling decision making in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 2013;2:263-72.
54. Tondo G, De Marchi F, Terazzi E, Sacchetti M, Cantello R. Frontotemporal dementia presenting as gambling disorder: When a psychiatric condition is the clue to a neurodegenerative disease. *Cogn Behav Neurol*. 2017;30(2):62-7.
55. Retz W, Ringling J, Retz-Junginger P, Vogelgesang M, Rösler M. Association of attention-deficit/hyperactivity disorder with gambling disorder. *J Neural Transm (Vienna)*. 2016;123(8):1013-9.
56. Santos LM, Silva AFSSE, Brasil ABR, Tolentino ACA, Norberto CA, Paula CB et al. Impulsivity prevalence in migraine patients without and with medication overuse. *Arq Neuropsiquiatr*. 2020;78(12):778-2.



Síndrome HaNDL

HaNDL syndrome

Javier Díaz de Terán^{1,2} y Javier A. Membrilla¹

¹Unidad de Cefaleas, Servicio de Neurología;

²Instituto de Investigación Sanitaria. Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España

Resumen

El síndrome de cefalea y déficits neurológicos transitorios con linfocitosis de líquido cefalorraquídeo (HaNDL) es un cuadro infrecuente que cursa con focalidad neurológica y cefalea de características similares a la migraña en pacientes jóvenes. Tradicionalmente se ha considerado una enfermedad monofásica y de curso benigno, aunque no siempre es así. El manejo del síndrome HaNDL presenta dos retos principales: su correcta identificación precoz (p. ej., en casos con cefalea menos notable o con síntomas atípicos como la agitación psicomotriz) y el reconocimiento y manejo de la hipertensión intracraneal, que puede estar presente. En este trabajo se revisa el conocimiento científico actual sobre este síndrome, con especial interés en sus aspectos menos reconocidos.

Palabras clave: HaNDL. Pseudomigraña con pleocitosis. Migraña. Cefaleas. Neuroimagen.

Abstract

The syndrome of transient Headache and Neurological Deficits with cerebrospinal fluid Lymphocytosis (HaNDL) is a rare condition that presents with neurological deficit and migraine-like headache in young patients. It has traditionally been considered a monophasic disease with a benign course, although this is not always in this way. The management of HaNDL syndrome presents two main challenges: its correct early identification (for example, in cases with less noticeable headache or atypical symptoms such as psychomotor agitation) and the recognition and management of intracranial hypertension, which may be present. This paper reviews the current scientific knowledge on this syndrome, with special interest in its less recognized aspects.

Keywords: HaNDL. Pseudomigraine with pleocytosis. Migraine. Headaches. Neuroimaging.

Autor de correspondencia:
Javier Díaz de Terán
E-mail: javierddt@gmail.com

Fecha de recepción: 03-03-2022
Fecha de aceptación: 15-03-2022
DOI: 10.24875/KRANION.M22000025

Disponible en internet: 18-06-2022
Kranion. 2022;17:59-64
www.kranion.es

INTRODUCCIÓN

El síndrome de cefalea y déficits neurológicos transitorios con linfocitosis de líquido cefalorraquídeo (LCR), conocido como HaNDL por su acrónimo en inglés (*transient Headache and Neurologic Deficits with cerebrospinal fluid Lymphocytosis*) se comunicó por primera vez en 1980 por Swanson et al. en la Reunión Anual de la Academia Americana de Neurología¹. Describieron entonces una serie de siete pacientes que se publicaría al año siguiente². Este cuadro ha recibido diferentes nombres, como migraña con pleocitosis y pseudomigraña con síntomas neurológicos transitorios y pleocitosis³, hasta que en 2004 se incluyó en la 2.^a edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (*International Classification of Headache Disorders, 2nd edition, ICHD-2*) con el nombre de HaNDL⁴. Tradicionalmente se ha considerado un síndrome benigno, pero en los últimos años se han publicado trabajos que aportan nueva información sobre su pronóstico.

EPIDEMIOLOGÍA

Se considera que el síndrome HaNDL es infrecuente, pero su incidencia real es desconocida. Sucede habitualmente en personas de edad comprendida entre los 20 y los 50 años³, si bien se han descrito numerosos casos en edad pediátrica⁵. Solo una minoría de pacientes tienen historia personal o familiar de migraña. Otro dato epidemiológico de interés es la presencia de síntomas virales respiratorios o digestivos precediendo el inicio de los síntomas, descritos en aproximadamente un cuarto de los casos³.

ETIOPATOGENIA

La etiología y los mecanismos patogénicos del síndrome HaNDL se han investigado mediante diferentes pruebas complementarias. Con tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)⁶, Doppler transcrañeal⁷ y estudios de perfusión con tomografía computarizada (TC)⁸ y resonancia magnética (RM)⁹ se han observado, de forma consistente, diferentes hallazgos que sugieren que la focalidad neurológica y la cefalea, de forma similar a la migraña, se deben a un fenómeno de despolarización cortical propagada. Sin embargo, el mecanismo que la desencadena y el origen de la pleocitosis, junto con el resto de las características que diferencian el HaNDL de un ataque de migraña con aura, tienen un origen desconocido. El antecedente reciente de proceso viral sistémico en muchos casos sugiere una posible causa inmunitaria con inflamación aséptica a nivel leptomeníngeo, lo que podría precipitar la despolarización cortical propagada y explicar la pleocitosis^{7,10}. A favor de esta hipótesis está el hallazgo de anticuerpos contra diferentes proteínas de reparación del ADN en una pequeña muestra de pacientes con HaNDL, presentes en 3 de 5 casos pero en ninguno de los 30 controles, 10 de ellos con

TABLA 1. Criterios diagnósticos ICHD-3 (*International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*) del síndrome de cefalea y déficits neurológicos transitorios con linfocitosis de líquido cefalorraquídeo (HaNDL)

A. Episodios de cefalea de características similares a la migraña que cumplan los criterios B y C
B. Ambos de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> – Se presenta junto con o poco después de la aparición de al menos uno de los déficits neurológicos transitorios siguientes de duración > 4 horas: <ul style="list-style-type: none"> • Hemiparestesia • Disfasia • Hemiparesia – Se asocia a linfocitosis del LCR (> 15 leucocitos/μl), con estudios etiológicos negativos
C. La causalidad queda demostrada mediante uno o ambos de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> – La cefalea y los déficits neurológicos transitorios aparecen o empeoran significativamente en relación temporal con el inicio o el empeoramiento de la pleocitosis linfocítica del LCR, o han llevado a su detección – La cefalea y los déficits neurológicos transitorios mejoran de manera significativa de forma paralela a la mejoría de la pleocitosis linfocítica del LCR
D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-3

LCR: líquido cefalorraquídeo.

migraña¹¹. Sin embargo, la ausencia de bandas oligoclonales en el LCR de pacientes con HaNDL no apoya la síntesis de anticuerpos a nivel intratecal³. En cuanto a los casos con hipertensión intracraneal, la causa de esta podría estar en la hiperproteíorraquia frecuentemente presente en el HaNDL. Al igual que ocurre en otras enfermedades como el síndrome de Guillain-Barré y el síndrome de polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína monoclonal y cambios cutáneos (POEMS), la concentración aumentada de proteínas en el LCR podría disminuir la capacidad de absorción de las vellosidades aracnoideas causando hipertensión intracraneal^{12,13}.

CLÍNICA Y CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de HaNDL se realiza mediante criterios definidos en la ICHD-3 (código 7.3.5, dentro de las cefaleas secundarias atribuidas a patología inflamatoria intracraneal de origen no infeccioso), detallados en la tabla 1.

Según estos criterios, para el diagnóstico es necesaria la presencia de cefalea de características migrañosas. Aunque la mayoría de los pacientes con HaNDL presentan una cefalea pulsátil (81%) y asociada a náuseas (54%), la localización del dolor es bilateral en más de la mitad de los casos (59%) y la descripción de fotofobia y/o sonofobia solo se da en el 16%. Las principales series reconocen un posible sesgo a la hora de realizar la en-

TABLA 2. Diagnóstico diferencial del síndrome de cefalea y déficits neurológicos transitorios con linfocitosis de líquido cefalorraquídeo (HaNDL)

– Ictus	– Neurolúes
– Migraña hemipléjica familiar	– Neurolupus
– Meningitis aséptica recurrente (Mollaret)	– Neurobrucelosis
– Meningoencefalitis infecciosa/autoinmune	– Borreliosis
– Vasculitis del SNC	– Neoplasia del SNC
– Meningitis granulomatosa	– Epilepsia
– Carcinomatosis meníngea	– Migraña con aura prolongada
– CADASIL	– Migraña confusional

SNC: sistema nervioso central; CADASIL: *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*. Adaptada de Valença et al., 2015²⁴.

trevista clínica al no investigarse síntomas típicamente migrañosos en pacientes con focalidad neurológica aguda más sugestiva de ictus en el momento del primer contacto³. La duración de la cefalea puede variar entre una hora y una semana (media de 19 horas, con desviación estándar de ± 30 horas)³.

La focalidad neurológica del HaNDL se presenta como hemiparesia, alteraciones sensitivas hemicorporales (parestesia y/o hipoestesia) y afasia (motora, sensitiva o global). Las alteraciones visuales son menos frecuentes y, cuando se presentan, generalmente lo hacen en forma de hemianopsia homónima. Los pacientes pueden referir fotopsias, pero en general sin el espectro de fortificación típico del aura visual migrañosa. Se ha descrito alteración sensitiva hemicorporal izquierda por compromiso parietal derecho, pero otros síntomas atribuibles a esta región topográfica como la negligencia son infrecuentes^{6,14-16}. El curso de estos síntomas siempre es transitorio, con una duración media de 5 horas (desviación estándar de ± 13 horas, con rango de entre 5 minutos y 3 días)¹⁴. En los casos de recurrencia, los síntomas neurológicos del segundo episodio pueden diferir a los que se presentaron en el primero¹⁷. Otros síntomas menos frecuentes en el síndrome HaNDL son la agitación psicomotriz o estado confusional, descrito tanto en casos pediátricos como en adultos^{18,19}, y la fiebre, presente hasta en el 20% de los casos³, pudiendo contribuir al diagnóstico incorrecto de infección del sistema nervioso central. Asimismo, pueden presentarse síntomas derivados de hipertensión intracraneal, con cefalea de diferentes características, paresia unilateral o bilateral del VI nervio craneal, papiledema, disminución de la agudeza visual y, de forma muy inhabitual, disminución del nivel de consciencia con necesidad de soporte vital intensivo. La hipertensión intracraneal se ha descrito tanto en el momento de presentación del síndrome²⁰ como en el seguimiento²¹.

Se han descrito casos de pacientes con cuadros de focalidad neurológica transitoria y pleocitosis del LCR con pruebas inmunológicas y microbiológicas negativas que cursan con cefalea de semiología no migrañosa, incluyendo formas de presentación en trueno²² y cefalea de intensidad leve²³. Además, en la práctica clínica pueden presentarse casos de pacientes sin cefalea y/o con déficit transitorios mínimos (p. ej., hipoestesia de pocos minutos de duración). Tales casos comparten con mucha probabilidad la misma fisiopatología que el HaNDL. Es necesario mantener un elevado índice de sospecha ante pacientes relativamente jóvenes con episodios de focalidad neurológica transitoria no sugestiva de ataque isquémico transitorio, migraña con aura ni crisis epilépticas, realizándose punción lumbar a fin de descubrir la pleocitosis y completar el estudio de extensión. Si el facultativo no está familiarizado con estas formas de presentación del HaNDL y no se realiza punción lumbar, podría emitirse el diagnóstico incorrecto de meningitis aséptica, migraña con aura, ataque isquémico transitorio o ictus de etiología indeterminada con las consecuencias diagnóstico-terapéuticas que ello conlleva.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El síndrome HaNDL es siempre un diagnóstico de exclusión, debiendo descartarse, principalmente, las causas enunciadas en la tabla 2. Dado el potencial riesgo para la vida de varios de los diagnósticos a excluir, es preciso llevar a cabo un estudio precoz y completo con las exploraciones complementarias que se comentan a continuación.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Punción lumbar

Es fundamental para establecer el diagnóstico y excluir causas secundarias. Todos los pacientes muestran pleocitosis con un claro predominio linfocítico, con una media de 199 células/ μ l (rango de 10-760 células/ μ l), y suele existir proteinorraquia^{3,5}. La presión de apertura está elevada hasta en el 56-73% de los pacientes, con cifras descritas entre 180-370 mmH₂O^{3,5,25,26}. El estudio microbiológico debe ser negativo. Hasta un 20% de los pacientes pueden tener niveles elevados de inmunoglobulina G en ausencia de bandas oligoclonales³.

Tomografía computarizada y angio-tomografía craneal

Se debe realizar un estudio precoz con el fin de descartar una enfermedad cerebrovascular aguda. Puede detectarse una característica afectación en las técnicas de perfusión que excede cualquier territorio vascular (Fig. 1), mostrando además una permeabilidad completa

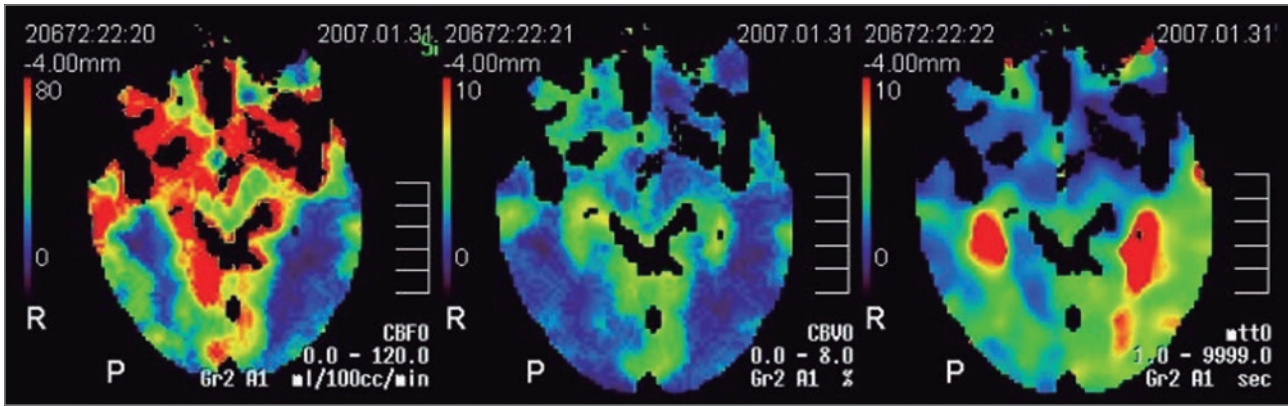


FIGURA 1. Tomografía computarizada (TC) craneal de perfusión. Hipoperfusión temporo-parieto-occipital izquierda en un caso de síndrome de cefalea y déficits neurológicos transitorios con linfocitosis de líquido cefalorraquídeo (HaNDL). En el estudio con angio-tomografía craneal no se detectaron alteraciones (fuente: Rodríguez Cruz, et al., 2011²⁷).

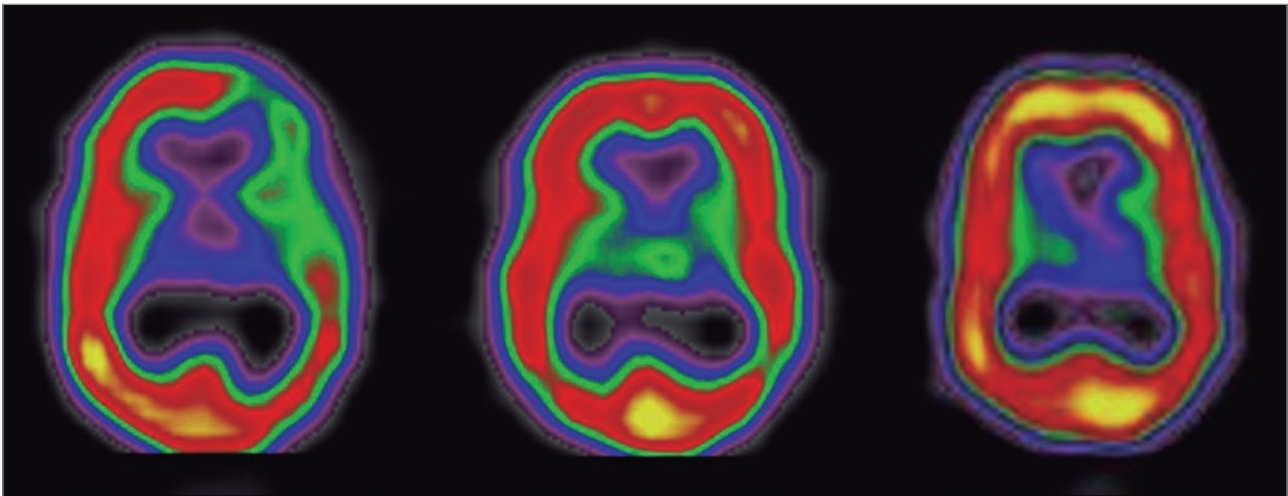


FIGURA 2. Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) cerebral de perfusión en un caso de síndrome de cefalea y déficits neurológicos transitorios con linfocitosis de líquido cefalorraquídeo (HaNDL). Izquierda: fase aguda, hipoperfusión moderada en hemisferio izquierdo. Centro: tres meses después se observa mejoría, pero con persistencia de la hipoperfusión. Derecha: cinco meses después el estudio es normal (fuente: Rodríguez Cruz, et al., 2011²⁷).

en el estudio angiográfico y una imagen estructural normal²⁷. En un caso, el estudio con TC de perfusión realizado 36 horas después de la resolución de la clínica mostró una recuperación total de la hipoperfusión, sugiriendo un fenómeno de depresión cortical propagada como mecanismo fisiopatológico²⁰.

Tomografía computarizada por emisión de fotón único cerebral de perfusión

Varios estudios han demostrado la presencia de una hipoperfusión cerebral en el hemisferio del déficit neurológico, como se puede apreciar en la figura 2. Sugiriendo un fenómeno de depresión cortical propagada similar al que ocurre en los pacientes con migraña. Dicha hipoperfusión puede persistir meses después de la resolución de los síntomas^{3,15,27}.

Resonancia magnética cerebral

El estudio estructural no muestra alteraciones. En algún caso se ha observado captación leptomeníngea⁵. En la secuencia de difusión puede apreciarse hipoperfusión cerebral sin delimitación vascular ni restricciones.

Electroencefalograma

Durante el periodo sintomático es patológico en el 70-80% de los pacientes y suele mostrar enlentecimiento focal del hemisferio afectado clínicamente, enlentecimiento generalizado, actividad delta rítmica u ondas trifásicas^{3,28}. Tras la resolución clínica y el tratamiento sintomático, el electroencefalograma retorna a la normalidad.

Estudio neurosonológico

Permite observar y monitorizar las alteraciones vasomotoras que ocurren en estos pacientes, como descensos e incrementos asimétricos de las velocidades de flujo sanguíneo y la pulsatilidad arterial²⁹.

Estudios genéticos

Por similitud con la migraña hemipléjica familiar, se estudió el gen *CACNA1A* en ocho pacientes con HaNDL, no detectándose mutaciones³⁰. Algún trabajo ha vinculado el síndrome HaNDL con la presencia de anticuerpos contra distintas subunidades de canales *CACNA1A*^{31,32}. No obstante, tales estudios no están indicados en la práctica asistencial habitual.

Estudios serológicos

Debe completarse un minucioso estudio microbiológico y de autoinmunidad tanto en suero como en LCR para descartar otras entidades. Se ha descrito un caso de encefalitis anti-NMDAR (receptor de ácido *N*-metil-d-aspartico) con una clínica superponible al síndrome HaNDL³³.

TRATAMIENTO

El tratamiento es fundamentalmente sintomático de la cefalea, sin olvidar algunos aspectos relevantes que pueden condicionar el pronóstico. Es importante vigilar la frecuente presencia de hipertensión intracraneal, dado que hay varios casos descritos de afectación del VI nervio craneal o papiledema que han precisado el uso de acetazolamida y punción lumbar evacuadora^{20,26}. La evidencia respecto al uso de corticoterapia o inmunosupresores es hoy en día limitada²⁰, pero la primera puede tenerse en consideración en los escenarios clínicos comentados.

Debido a la presencia de hipoperfusión cerebral en esta entidad, algunos autores han especulado que el uso de nimodipino durante tres semanas y magnesio podría ser beneficioso como neuroprotección ante un teórico vasoespaso²⁴.

CURSO CLÍNICO Y PRONÓSTICO

Históricamente, esta entidad se ha definido como un síndrome autolimitado de curso benigno. Sin embargo, se debe huir de esta idea, pues en la literatura existen casos catastróficos con secuelas importantes en relación con hipertensión intracraneal secundaria²⁰. Pese a ser considerada una enfermedad monofásica, puede haber recurrencias semanas o meses después del inicio hasta en el 75% de los casos. La clínica suele variar entre episodios, afectando a distintas áreas cerebrales. Se recomienda un seguimiento estrecho y una adecuada información y educación del paciente^{17,20}.

CONCLUSIONES

Aunque la etiopatogenia es desconocida, existen datos que sugieren mecanismos similares a la migraña, así como otros inflamatorios y parainfecciosos. Su diagnóstico se fundamenta en criterios clínicos, el análisis del LCR y la exclusión de otras causas. Aunque generalmente el pronóstico es benigno y el tratamiento sintomático, aquellos casos con hipertensión intracraneal y papiledema exigen un manejo más decidido con acetazolamida, punciones lumbares evacuadoras y posiblemente corticosteroides.

FINANCIACIÓN

La presente revisión no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta revisión no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Swanson J, Bartleson J, Whisnant J. A migrainous syndrome with CSF pleocytosis. *Neurology*. 1980;30:418.
- Ferrari MD, Buruma OJS, van Laar-Ramaker M, Dijkmans BC. A migrainous syndrome with pleocytosis. *Neurology*. 1983;33(6):813.
- Gómez-Aranda F, Cañadillas F, Martí-Massó JF, Díez-Tejedor E, Serrano PJ, Leira R, et al. Pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis. A report of 50 cases. *Brain*. 1997;120(7):1105-13.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24(1 suppl):9-10.
- Armstrong-Javors A, Krishnamoorthy K. HaNDL Syndrome: Case report and literature review. *J Child Neurol*. 2019;34(3):161-7.
- Caminero AB, Pareja JA, Arpa J, Vivancos F, Palomo F, Coya J. Migrainous syndrome with CSF pleocytosis. SPECT findings. *Headache*. 1997;37(8):511-5.
- Kappler J, Mohr S, Steinmetz H. Cerebral vasomotor changes in the transient syndrome of headache with neurologic deficits and CSF lymphocytosis (HaNDL). *Headache*. 1997;37(8):516-8.
- Pettersen JA, Aviv RI, Black SE, Fox AJ, Lim A, Murray BJ. Global hemispheric CT hypoperfusion may differentiate headache with associated neurological deficits and lymphocytosis from acute stroke. *Stroke*. 2008;39(2):492-3.

9. Yilmaz A, Kaleagasi H, Dogu O, Kara E, Ozge A. Abnormal MRI in a patient with "headache with neurological deficits and CSF lymphocytosis (HaNDL)". *Cephalalgia*. 2010;30(5):615-9.
10. Fernández-Rodríguez P, Lojo-Ramírez JA, Medina Rodríguez M, Jiménez-Hoyuela García JM, García-Solis D. Differential diagnosis of HaNDL syndrome in a case report of a pediatric patient: The role of SPECT with 99mTc-HMPAO. *eNeurologicalSci* [Internet]. 2020 Jun;19:100240. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32368627>
11. Erdağ E, Çelebisoy N, Yüceyar AN, Kürtüncü M, Vural B, Tüzün E. Antibodies to DNA repair proteins in headache with neurological deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL) patients. *Acta Neurol Belg*. 2015;115(2):137-40.
12. Doxaki C, Papadopoulou E, Maniadaki I, Tsakalis NG, Palikaras K, Vorgia P. Case report: Intracranial hypertension secondary to Guillain-Barre syndrome. *Front Pediatr*. 2021;8:608695.
13. Alvarez-Breckenridge CA, Attiah MA, Zachariah M, Gummadavelli A, Yang J, Codd PJ. Ventriculoperitoneal shunt placement for POEMS syndrome. *J Clin Neurosci*. 2015;22(10):1672-4.
14. Gómez-Aranda F, Cañadillas F, Marti-Massó JF, Díez-Tejedor E, Serrano PJ, Leira R, et al. Pseudomigraine with temporary neurological symptoms and lymphocytic pleocytosis. A report of 50 cases. *Brain*. 1997;120(Pt 7):1105-13.
15. Fuentes B, Díez-Tejedor E, Frank A. Syndrome of headache with neurological deficits and CSF lymphocytosis: A spreading depression mechanism? The role of SPECT. *Headache*. 1998;38(4):324.
16. Guillan M, DeFelipe-Mimbrera A, Alonso-Canovas A, Matute MC, Vera R, Cruz-Culebras A, et al. The syndrome of transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis mimicking an acute stroke. *Eur J Neurol*. 2016;23(7):1235-40.
17. Berg MJ, Williams LS. The transient syndrome of headache with neurologic deficits and CSF lymphocytosis. *Neurology*. 1995;45(9):1648-54.
18. Moavero R, Papetti L, Tarantino S, Battan B, Salfa I, Deodati A, et al. Syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis should be considered in children presenting with acute confusional state. *Headache J Head Face Pain*. 2018;58(3):438-42.
19. Giorgetti A, Mariani G, Patrino GM, Romorini A. The transient syndrome of headache with neurological deficits, cerebrospinal fluid pleocytosis and acute confusional state: a case report. *J Headache Pain*. 2005;6(6):476-476.
20. Babi MA, Applebee A, Shapiro R, Waheed W. Syndrome of transient headache and neurologic deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis presenting as acute neurological emergencies. *Cephalalgia*. 2017;37(3):284-9.
21. Mulroy E, Yap J, Danesh-Meyer H, Anderson N. Symptomatic intracranial hypertension during recovery from the syndrome of headache with neurologic deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL). *Pract Neurol*. 2017;17(2):145-8.
22. Parasram M, Malhotra A, Yoo AS, Mir SA. HaNDL syndrome presenting with thunder-clap headache. *Case Rep Neurol Med*. 2021;2021:1-3.
23. Oldani A, Marcione A, Zamboni M, Zucconi M, Ferini-Strambi L. The transient syndrome of headache with neurologic deficits and CSF lymphocytosis. Report of a case without severe headache. *Headache*. 1998;38(2):135-7.
24. Valença MM, De Oliveira DA, Martins HADL. Alice in Wonderland syndrome, burning mouth syndrome, cold stimulus headache, and HaNDL: Narrative review. *Headache*. 2015;55(9):1233-48.
25. Piovesan EJ, Lange MC, Piovesan LM, Kowacs PA, Werneck LC. [Pseudomigraine with CSF pleocytosis: intermittent measurement of the intracranial pressure. Case report]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(2-B):449-53.
26. Morrison DG, Phuah HK, Reddy AT, Dure LS, Kline LB. Ophthalmologic involvement in the syndrome of headache, neurologic deficits, and cerebrospinal fluid lymphocytosis. *Ophthalmology*. 2003;110(1):115-8.
27. Rodríguez Cruz PM, Cuello JP, Pérez Sánchez JR, García Domínguez JM, Orcajo J, Villanueva JA, et al. Syndrome of transient headache and neurological deficits with CSF lymphocytosis (HaNDL): report of four new cases. *Congr Eur Fed Neurol Soc (EFNS)*. Budapest, 2011.
28. Martín-Balbuena S, Arpa-Gutiérrez FJ. [Pseudomigraine with cerebrospinal fluid pleocytosis or syndrome of headache, temporary neurological deficit and cerebrospinal fluid. A historical review]. *Rev Neurol*. 2007;45(10):624-30.
29. Hidalgo de la Cruz M, Domínguez Rubio R, Luque Buzo E, Díaz Otero F, Vázquez Alén P, Orcajo Rincón J, et al. Syndrome of transient headache and neurological deficits with cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL) in a patient with confusional symptoms, diffuse EEG abnormalities, and bilateral vasospasm in transcranial Doppler ultrasound: A case report and litera. *Neurologia*. 2019;34(8):536-42.
30. Chapman KM, Szczygielski BI, Toth C, Woolfenden A, Robinson G, Snutch TP, et al. Pseudomigraine with lymphocytic pleocytosis: a calcium channelopathy? Clinical description of 10 cases and genetic analysis of the familial hemiplegic migraine gene CACNA1A. *Headache*. 2003;43(8):892-5.
31. Kürtüncü M, Kaya D, Zuliani L, Erdağ E, İçöz S, Uğurel E, et al. CACNA1H antibodies associated with headache with neurological deficits and cerebrospinal fluid lymphocytosis (HaNDL). *Cephalalgia*. 2013;33(2):123-9.
32. Adib-Samii P, Little S, Vincent A, Nirmalanathan N. Case report: Headache and neurological deficits with CSF lymphocytosis (HaNDL) associated with P/Q type voltage-gated calcium channel antibodies (CACNA1A). *Cephalalgia*. 2020;40(9):1003-7.
33. Finke C, Mengel A, Prüss H, Stöcker W, Meisel A, Ruprecht K. Anti-NMDAR encephalitis mimicking HaNDL syndrome. *Cephalalgia*. 2014;34(12):1012-4.



Tabún, sarín, somán, VX y novichoks: agentes neurotóxicos organofosforados con finalidad bélica o criminal

Tabun, sarin, soman, VX and novichoks: Organophosphate nerve agents for military or criminal purposes

Robert Belvís¹, Noemi Morollón¹, Elena Cortés-Vicente¹ e Indalecio Morán²

¹Servicio de Neurología; ²Servicio de Medicina Intensiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Resumen

Durante la Primera Guerra Mundial, diversas sustancias químicas se utilizaron de forma sistemática como armas. Años después, los nazis descubrieron accidentalmente los agentes neurotóxicos organofosforados (ANOF) del grupo G: tabún, sarín y somán; pero sorprendentemente no los utilizaron pese a que conocían su letalidad. Posteriormente, durante la Guerra Fría, los países de la OTAN (Organización del Tratado del Atlántico Norte) desarrollaron los ANOF del grupo V, entre los que destaca el VX; y la URSS desarrolló los más temibles, los ANOF del grupo A, entre los que destacan los novichoks. Los ANOF cayeron en el olvido hasta que infamemente resurgieron en la matanza de Halabja (guerra Irán-Irak, 1988), en los atentados terroristas del metro de Tokio (1995) y en el bombardeo de Ghouta (guerra de Siria, 2013). Sin embargo, la utilización bélica se ha redirigido en los últimos años a asesinatos selectivos cometidos por servicios secretos, como en los casos Skripal, Gebrev, Kim Jong-nam o Navalny. Además, personas próximas a las víctimas, como el personal sanitario, también puede intoxicarse. Los ANOF inhiben irreversible y rápidamente la acetilcolinesterasa y su letalidad es mucho mayor que la de los organofosforados pesticidas. El cuadro clínico recuerda a una intoxicación aguda por opiáceos, pero con hipersecreción generalizada: hipersialorrea, rinorrea, dacriorrea, diarrea, bronco-rea, etc. Por ello, se conoce como «toxíndrome opioide húmedo». Se revisa la historia de la síntesis de los ANOF, la clínica que induce su exposición y su tratamiento: soporte vital, descontaminación, atropinización y antídotos.

Palabras clave: Acetilcolinesterasa. Agentes neurotóxicos organofosforados. Crimen. Envenenamiento. Guerra. Novichoks.

Abstract

Several chemical agents were used systematically as weapons during the First World War. Years later the Nazis accidentally discovered the group G organophosphate nerve agents (OPNAs): tabun, sarin and soman; but surprisingly they did not use them, despite knowing their lethality. Later, during the Cold War, the NATO countries developed the OPNAs of group V, among which the VX stands out; and the USSR developed the most fearsome, the OPNAs of group A, among which the novichoks stand out. OPNAs fell into oblivion until they infamously resurfaced in the Halabja massacre (Iran-Iraq war, 1988), the Tokyo subway terrorist attack (1995) and the Ghouta bombing (Syrian war, 2013). But the military use has been redirected in recent years to selective assassinations committed by secret services: Skripal, Gebrev, Kim Jong-nam or Navalny cases. In addition, people close to the victims, health personnel for example, can also become intoxicated. OPNAs rapid and irreversibly inhibit acetylcholinesterase and their lethality is much higher than that of organophosphorus pesticides. The clinical picture is reminiscent of acute opiate intoxication but with generalized hypersecretion: hypersialorrhea, rhinorrhea, dacryorrhea, diarrhoea, bronchorrhea, etc. For this reason, it is known as "wet opioid toxindrome". We review the history of the synthesis of OPNAs, the clinic that induces their exposure and their treatment: life support, decontamination, atropinization and antidotes.

Keywords: Acetylcholinesterase. Organophosphate neurotoxic agents. Crime. Poisoning. War. Novichoks.

Autor de correspondencia:
Robert Belvís
E-mail: RBelvis@santpau.cat

Fecha de recepción: 26-04-2022
Fecha de aceptación: 17-05-2022
DOI: 10.24875/KRANION.M22000030

Disponible en internet: 18-06-2022
Kranion. 2022;17:65-77
www.kranion.es

BREVE INTRODUCCIÓN HISTÓRICA Y ANTECEDENTES

En la edad del bronce los venenos se utilizaban para impregnar armas punzantes de caza. De hecho, la palabra toxicología deriva del griego y significa «estudio de flechas envenenadas». Los primeros casos de utilización criminal de venenos para eliminar a un rival se mencionan en el papiro de Ebers, en el Pen Tsao chino, en el Ayurveda o en el Antiguo Testamento, alcanzando el máximo apogeo en la Roma de Nerón (siglo IV a.C.).

La guerra química nació probablemente en la guerra del Peloponeso (400 a.C.), cuando los espartanos utilizaron vapores de azufre contra los atenienses. Los métodos de envenenamiento se fueron refinando hasta ser empleados a gran escala en batalla durante la Primera Guerra Mundial. Concretamente, el ejército francés fue el primero en utilizarlos al usar granadas rellenas de bromuro de xililo (gas lacrimógeno) en agosto de 1914. Después, los contendientes de esta guerra utilizarían indiscriminadamente gases químicos como armas (cloro, fosgeno, gas mostaza), causando más de 85.000 víctimas mortales y 1,2 millones de personas con ceguera permanente, quemados o con secuelas mentales diversas.

Es sobradamente conocida la infame utilización de sustancias químicas por el régimen nazi en los campos de exterminio (monóxido de carbono, Zyclon B), masacrando a 17 millones de personas, pero prácticamente no se utilizaron como armas en la Segunda Guerra Mundial. Sin embargo, el 23 de diciembre de 1936 acaeció un hecho singular en Alemania que no pasó desapercibido para los nazis: el incidente Farben¹⁻⁶.

El incidente Farben

I.G. Farben fue un conglomerado de empresas alemanas creado en 1925 que incluyó conocidas empresas como AGFA, Bayer, BASF o Hoechst, entre otras. Fue uno de los principales donantes de fondos al partido nazi en la campaña electoral que llevó a Hitler al poder en 1933. Los nazis pusieron en contacto a científicos, industria química y ejército para el desarrollo de armas, violando el Tratado de Versalles (Fig. 1).

Un accidente fortuito en un laboratorio de investigación I.G. Farben de Bayer en Leverkusen provocó la contaminación del equipo de investigadores dirigido por Gerhard Schröder. Estaban investigando pesticidas e insecticidas organofosforados (OF) y habían sintetizado el tabún (etil-N,N-dimetil-fosforamidocianidato) y el sarín (isopropil-metil-fosfonofluoridato). El propio Schröder se intoxicó en dos ocasiones relatando cefalea, disnea, problemas de concentración, miosis y alteraciones visuales. Tabún es una palabra inventada sin significado alguno, pero parece ser que el nombre de sarín es en realidad un acrónimo compuesto por las siglas de sus creadores:



FIGURA 1. Heinrich Himmler, jefe de las SS, visita una factoría Farben en Auschwitz en 1942.

Schröder, Ambros, Ritter y van der Linde. Dada la potencialidad bélica del hallazgo, fue codificado en secreto bajo el nombre N-Stoff.

Ambas sustancias fueron estudiadas como armas químicas por Wolfgang Wirth en la Academia de Medicina Militar de Berlín, aplicándolas a prisioneros condenados a muerte con la prebenda de que serían liberados si sobrevivían.

Los experimentos en humanos obtuvieron los resultados previsibles. Una planta de I.G. Farben comenzó a producir sarín en Falkenhagen en 1943, y otra tabún en Dyhernfurth en 1949. De sus más de 3.000 empleados (algunos esclavizados por los nazis), varios cientos enfermaron y una docena falleció. Llegaron a producir unas 12.000 toneladas de tabún y 600 toneladas de sarín, camuflando su producción con el nombre comercial de Trilon, un conocido detergente alemán. Tabún era Trilon-83 y sarín Trilon-46¹⁻⁶.

Más tarde, en 1944, el premio Nobel de química Richard Kuhn sintetizó somán (pinacolil-metil-fosfonofluoridato), etimológicamente dormir en griego. La guerra estaba finalizando y los nazis solo produjeron 70 kg de somán en una planta de Ludwigshafen.

Tabún (GA), sarín (GB), somán (GD), etil-sarín (GE), cloro-sarín (GC) y ciclo-sarín (GF) componen el grupo de agentes neurotóxicos organofosforados (ANOF) conocidos como agentes G. La G proviene de su origen alemán (*german*). A pesar de que los nazis conocieron la letalidad de los agentes G, sorprendentemente no los utilizaron. Solo se ha añadido posteriormente otro ANOF a este grupo, no sintetizado por los nazis: el disopropilfluorofosfato (DFP).

Al acabar la guerra, fueron procesados 24 directivos de I.G. Farben en los juicios de Núremberg, de los que 11 fueron encarcelados. Las penas estuvieron entre 6 meses y 8 años de prisión. Schröder fue absuelto y continuó toda su vida investigando insecticidas.

Guerra Fría

La posterior Guerra Fría fue un excelente pretexto para que las grandes potencias investigaran nuevos ANOF. El químico británico Ranajit Ghosh descubrió en 1949 un nuevo OF investigando insecticidas que denominó amitón, codificado como VG. Rápidamente suscitó el interés de los militares, aunque no le encontraron aplicación. No obstante, abrió la puerta a nuevas armas, los agentes V. Se ha dicho que V es por *venenous, victory, viscous, virulent*, etc. De entre ellos, fue seleccionado como arma militar por su letalidad el VX: S-[2-(diisopropilamino)etil]metilfosfonotiolato de O-etilo. En 1961, el Reino Unido cedió el VX a EE.UU. para su producción. La URSS y China también desarrollaron en aquella época isómeros de VX conocidos, respectivamente, como VR y CVX⁴⁻⁶.

La URSS desarrolló el programa Foliant a la búsqueda de un ANOF que superase en letalidad a los agentes V. Los más de 200 científicos soviéticos participantes ansiaban una tercera generación de ANOF que fueran indetectables por los métodos de análisis de que disponían los países de la OTAN³⁻⁶. El diario *The Guardian* publicó en 2018 un artículo con el sugerente título: *It's got me: the lonely death of the Soviet scientist poisoned by novichok*, que relataba la intoxicación en 1987 por un nuevo ANOF, el novichok, de un científico ruso del programa Foliant, Andrei Zheleznyakov, debido a un accidente en las instalaciones donde trabajaba. Inhaló novichok en aerosol y relató que veía círculos de colores rojos y naranjas, un pitido en sus oídos, sensación de corte de la respiración y de que algo estaba a punto de pasarle. Falleció cinco años más tarde con cirrosis y epilepsia.

Gracias a las informaciones reveladas por uno de los directivos de Foliant fugado a EE.UU., el Dr. Vil S. Mirzayanov, conocemos los ANOF del grupo A denominados en ruso *novichok* (novato o recién llegado). En el programa Foliant, bajo la apariencia de la producción de pesticidas, se sintetizaron cientos de novichocks, pero solo seis agentes como armas: A230, A232, A234, sustancia 33, novichok 5 y novichok 7³⁻⁶.

Cabe decir que los ANOF pueden estar contenidos en misiles, cohetes, obuses y bombas de aviación como armas directamente tóxicas, o bien como armas binarias, es decir, con dos compartimentos estancos que contienen agentes precursores inocuos que se mezclan al estallar, siendo entonces tóxicos.

«INCIDENTES» CONFIRMADOS CON ANOF DEL GRUPO G

La masacre de Halabja (Irak, 1988)

El ejército iraquí de Saddam Husein bombardeó esta localidad kurdo-iraquí controlada por el ejército iraní y milicias kurdas proiraníes entre el 16 y el 19 de marzo de



FIGURA 2. El fotógrafo turco Ramazam Öztürk posa entre los cadáveres de las personas asesinadas en la masacre de Halabja.

1988 durante la guerra Irán-Irak. Se trata del ataque más atroz cometido desde las guerras mundiales hasta la actualidad.

Se estima que fueron asesinadas 5.000 personas durante los bombardeos en los que se utilizó gas mostaza, sarín, tabún y VX. Aunque inicialmente se atribuyó la masacre a que los iraníes tenían almacenadas armas químicas, el Instituto Internacional de Investigaciones para la Paz de Estocolmo concluyó que habían sido utilizadas deliberada e indiscriminadamente por el ejército iraquí, que utilizó ANOF manufacturado en EE.UU., Alemania, India y Pakistán.

A pesar de las espeluznantes imágenes captadas por el fotógrafo turco Ramazam Öztürk (Fig. 2), la comunidad internacional no condenó enérgicamente la masacre, al ser Saddam Husein un aliado de occidente en aquellos tiempos. Actualmente, la población de la zona sigue sometida a un especial seguimiento médico, pues se han detectado altas incidencias de cáncer y malformaciones congénitas⁷.

Ataque en el metro de Tokio (1995) e incidente de Matsumoto (1994)

El 20 de marzo de 1995, la secta *Aum Shinrikyo* (verdad suprema) liberó gas sarín en cinco ataques simultáneos en varias líneas del metro de Tokio que pasan por las sedes del gobierno y la policía⁸⁻¹⁰. Cada terrorista portaba 900 ml de sarín líquido en un recipiente envuelto en papel de periódico que depositaron en el suelo del metro y, antes de salir de los vagones, pincharon disimuladamente con un paraguas de punta afilada, produciendo su volatilización. Hubo 13 víctimas mortales, 50 heridos y unas 1.000 personas con problemas oculares (Fig. 3).

Esa secta ya había perpetrado varios ataques terroristas e incluso había utilizado previamente gas sarín en el denominado incidente de Matsumoto (27 de junio de 1994), con 8 víctimas mortales y 500 heridos. En este incidente utilizaron un camión que liberó una nube de sarín en el barrio residencial de Kitafukashi, donde vivían varios jueces que estaban procesando a la secta¹¹⁻¹³.



FIGURA 3. Fuerzas de seguridad niponas ataviadas con equipos de protección personal de nivel C extraen víctimas del ataque con gas sarín en el metro de Tokio en 1995.

Tras estos atentados, fueron detenidos más de 200 miembros de la secta y 13 fueron ejecutados, entre ellos su líder y fundador Shōkō Asahara.

Bombardeo de Ghouta (Siria 2013)

Un grupo de expertos de la Organización para la Prohibición de las Armas Químicas (OPAQ, en inglés OPCW), comisionado por la Organización de las Naciones Unidas (ONU), se encontraba en Siria para realizar inspecciones el 20 de agosto de 2013 ante la sospecha del uso de agentes químicos en la guerra que assolaba el país. Ese día se produjo el bombardeo de Ghouta, suburbio al sur de Damasco que estaba controlado por tropas rebeldes al gobierno de Bashar al-Ásad. Por tanto, los miembros de la OPAQ pudieron acceder al lugar de los hechos poco después y localizar fragmentos de cohetes y supervivientes, incluyendo niños, con síntomas de intoxicación por ANOF¹⁴. Tomaron muestras de sangre, cabello y orina de las víctimas y detectaron sarín, tanto en las víctimas como en los restos de los cohetes empleados. Las imágenes del ataque estremecieron al mundo. Las informaciones, aún hoy confusas, cifran en 1.400 las personas asesinadas (Fig. 4).

«INCIDENTES» CONFIRMADOS CON ANOF DEL GRUPO V

El asesinato del juez de Osaka (1994)

La secta *Aum Shinrikyo*, antes mencionada, asesinó en 1994 con VX a un juez que les investigaba¹⁵. Le rociaron la zona cervical con una jeringa que contenía VX. El juez gritó y cayó al suelo. En el hospital mostró pupilas mióticas puntiformes. Falleció 10 días después, detectándose VX en la autopsia¹⁵.



FIGURA 4. Víctimas mortales en Ghouta, muchos de ellos niños. Bombardeo con cohetes que contenían sarín. Guerra de Siria, 2013.



FIGURA 5. Kim Jong-nam, hermano del mandatario de Corea del Norte Kim Jong-un, asesinado en el aeropuerto de Kuala Lumpur con VX.

El asesinato de Kim Jong-nam (2017)

Kim Jong-nam (Fig. 5) era el hermano del actual mandatario de Corea del Norte Kim Jong-un. El 14 de febrero de 2017 fue asesinado por dos mujeres en el aeropuerto de Kuala Lumpur. Una de las mujeres se le acercó por detrás y le pasó por la cara un pañuelo rociado con VX, falleciendo inmediatamente^{16,17}. Según parece, las mujeres pensaban que estaban gastando una broma televisiva, pero habían sido contratadas para hacer el truco del pañuelo por agentes secretos de Corea del Norte.

«INCIDENTES» CONFIRMADOS CON ANOF DEL GRUPO A

El caso Gebrev (Bulgaria, 2015)

Una filmación de una cámara de video de un *parking* de Sofía, Bulgaria, grabó el 28 de abril de 2015 a un sujeto, con un objeto no identificado en la mano, merodeando alrededor del coche de Emilian Gebrev, conocido vendedor de armas búlgaro. Aquella noche, durante una reunión, Gebrev, su hijo Hristo y un directivo de su em-



FIGURA 6. Miembros del ejército británico ataviados con equipos de protección personal de nivel C investigando en el lugar de los hechos.



FIGURA 7. Aleksei Navalny bebió un té que probablemente contenía novichok antes de subir al avión en 2017.

presa sufrieron un cuadro grave de alucinaciones y vómitos. Gebrev estuvo en coma y recibió el alta tras tres semanas de ingreso. No hubo víctimas mortales. La medicina búlgara no halló el posible «veneno» recibido y, por ello, el propio Gebrev remitió muestras al laboratorio especializado de Helsinki, que detectó el ANOF novichok en estas. La fiscalía búlgara culpabilizó del intento de asesinato al espionaje ruso.

El caso Skripal (Reino Unido, 2018)

Sergei Skripal, exespía ruso considerado doble agente británico, y su hija Yulia fueron hallados inconscientes en un banco de un parque de Salisbury¹⁸⁻²⁷. Tenían pupilas puntiformes y por este motivo se sospechó inicialmente una intoxicación aguda de opiáceos. No obstante, también tenían hipersialorrea, diaforesis, vómitos y diarrea. Una enfermera militar que paseaba con su hija activó los servicios de emergencias. Permanecieron en coma varias semanas, pero sobrevivieron. Fueron envenenados con novichok. Dos policías también sufrieron síntomas leves al participar en el traslado al hospital. Un tercer policía, que entró en la casa de los Skripal con un traje forense, sufrió una intoxicación grave. Varios conejillos de indias depositados en el interior de la casa fallecieron. La mayor concentración de novichok se detectó en el pomo de la puerta de acceso a la casa, que fue sellada y limpiada a fondo por personal del ejército con trajes especiales de riesgo biológico (Fig. 6)¹⁸⁻²⁷. Scotland Yard culpabilizó de lo sucedido a agentes rusos.

Nada hacía presagiar que en este intento de asesinato habría dos víctimas colaterales diferidas en el tiempo. El 30 de junio (4 meses después), la ciudadana británica Dawn Sturgess ingresó en estado grave en el hospital de Salisbury y luego falleció, determinándose que la causa fue la exposición a novichok al recoger una botella de perfume de una papelería en Amesbury, a 13 km del lugar donde fueron hallados los Skripal¹⁸⁻²⁷. La botella contenía restos de novichok y Dawn Sturgess la manipu-



FIGURA 8. Llegada de Aleksei Navalny al Hospital de la Charité de Berlín tras el envenenamiento días antes.

ló en su casa. Su pareja también se envenenó, pero sobrevivió. La casa en la que vivían fue demolida y ahora hay un espacio verde en su recuerdo.

El caso Navalny (Rusia, 2020)

Aleksei Navalny es un abogado y político ruso que actualmente tiene 46 años. Es uno de los máximos opositores políticos al gobierno de Vladimir Putin. El 20 de agosto de 2020, mientras viajaba en avión de Tomsk a Moscú, sufrió un deterioro grave de su estado de salud con confusión, diaforesis, náuseas y vómitos. Aquella mañana solo había tomado una taza de té (Fig. 7)^{19,21,24-27}. El avión realizó un aterrizaje de emergencia en la ciudad siberiana de Omsk con Navalny inconsciente en estatus mioclónico, y tuvo que ser sometido a un coma inducido por fallo respiratorio agudo¹⁹.

El equipo médico del Hospital de Omsk diagnosticó un trastorno metabólico de la glucemia. Fue finalmente trasladado al Hospital de la Charité de Berlín ante la insistencia de su familia que sospechaba un envenenamiento (Fig. 8). Ya en el avión, el equipo médico alemán constató miosis puntiforme arreactiva, hipersialorrea, bra-

dicardia, diaforesis, hipotermia y mioclonías a pesar de la sedación con propofol. En la exploración tenía hiperreflexia generalizada, signos piramidales y disminución de los reflejos del tronco.

Los análisis mostraron un incremento de lipasas, amilasas, troponina T y sodio. Se determinó la actividad plasmática de la butirilcolinesterasa, mostrando niveles anormalmente bajos. El equipo médico que le atendió en el hospital berlinés confirmó que había sido intoxicado por un OF^{18,20,24-27}. Diez días después, el gobierno alemán informó que un laboratorio militar especializado confirmaba que la sustancia era novichok. Un mes después recibió el alta médica y en enero de 2021 regresó a Rusia, siendo detenido al llegar y permaneciendo preso a la fecha de redacción de este artículo.

OTROS CASOS SOSPECHOSOS DE UTILIZACIÓN DE ANOF NO CONFIRMADOS

El secuestro del teatro Dubrovka (2002)

La crisis de rehenes del teatro Duvrovka, también conocida como el asedio Nord-Ost (que era el famoso musical que se estaba representando en el momento del secuestro), se inició el 23 de octubre de 2002. Un comando compuesto por más de 50 terroristas chechenos, algunos de ellos ataviados con chalecos explosivos, consiguió llegar sorprendentemente a Moscú fuertemente armados y se apoderó del teatro secuestrando en su interior a más de 800 rehenes: espectadores, actores, músicos, etc. Los secuestradores exigían la retirada del ejército ruso de Chechenia. Tras más de dos días de infructuosas negociaciones, las fuerzas especiales rusas gasearon el interior del teatro por los conductos de ventilación y entraron en acción. Murieron 130 rehenes por culpa del gas y solo dos por heridas de bala. Cincuenta terroristas fueron abatidos.

Las explicaciones oficiales sobre el gas empleado fueron muy confusas y todavía hoy existe controversia. Dos rehenes británicos se sometieron a análisis al regresar a Reino Unido y cedieron las ropas que portaban en el secuestro. Un laboratorio británico especializado detectó carfentanilo y remifentanilo. Los servicios médicos moscovitas no fueron avisados de la operación y la mayoría de las víctimas se extrajo del recinto por militares no equipados (Fig. 9). Si se les hubiera avisado, habrían empleado seguramente grandes dosis de naloxona *in situ* y antagonista de estas sustancias, salvando vidas. Queda por responder la pregunta de si había algo más en el gas^{28,29}.

Otros casos

También son sospechosos de posible envenenamiento por ANOF no identificados los casos de la periodista rusa Anna Politkovskaya (Rusia 2004), asesinada



FIGURA 9. Militares rusos sin ningún tipo de equipamiento de protección personal extrayendo rehenes intoxicados por el gas empleado por las fuerzas rusas para liberar el teatro Dubrovka.

TABLA 1. ANOF conocidos utilizados en actividades bélicas y criminales

Agentes G
– Tabún (GA)
– Sarín (GB)
– Somán (GD)
Agentes V
– VX
Agentes A
– A230
– A232
– A234
– Sustancia 33
– Novichok 5
– Novichok 7

a tiros posteriormente en 2006, el periodista y político ruso Vladimir Kará-Murza en dos ocasiones (Rusia 2015 y 2017) y el productor musical ruso Pyotr Verzilov (Rusia 2018).

AGENTES NEUROTÓXICOS ORGANOFOSFORADOS

Propiedades químicas

Los ANOF son líquidos transparentes a temperatura ambiente, incoloros e insípidos. Se mezclan bien con agua y con la mayoría de los solventes orgánicos. Debido a su desarrollo secreto, no sabemos con exactitud cuántos ANOF se han diseñado, pero al menos existen tres

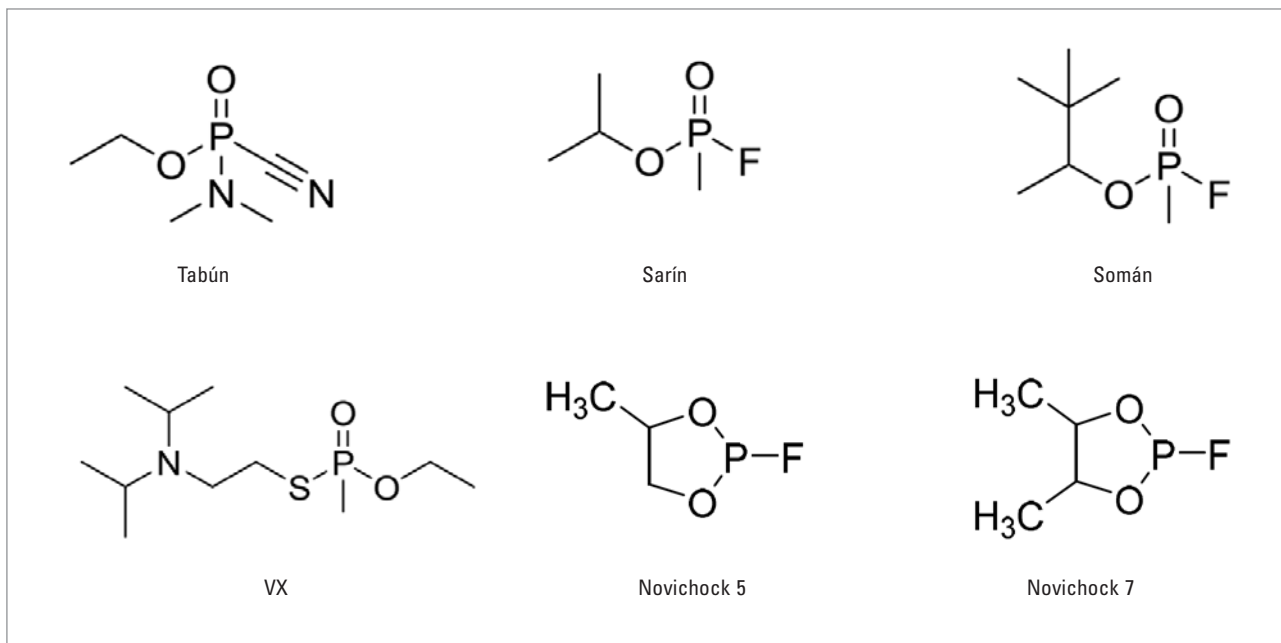


FIGURA 10. Estructura química de los ANOF conocidos^{3,5}.

TABLA 2. Aspecto y letalidad de los agentes neurotóxicos organofosforados (ANOF) conocidos

ANOF	LC ₅₀ en exposición como aerosol	LC ₅₀ en exposición percutánea	Color de líquido	Olor
Tabún	400 mg-min/m ³	1.000 mg	Incoloro/marronáceo	Afrutado
Sarín	100 mg-min/m ³	1.700 mg	Incoloro	Inodoro
Somán	50 mg-min/m ³	50 mg	Incoloro	Afrutado/alcanfor
VX	10 mg-min/m ³	10 mg	Incoloro/ámbar	Inodoro

LC₅₀: concentración letal 50.

grupos (Tabla 1, Fig. 10). A altas temperaturas se convierten en gas volátil. También se pueden convertir en una formulación en polvo mediante absorción en gotas de té líquido o sobre un portador sólido como el gel de sillita, la tierra de batán o la piedra pómez^{3,5}.

Pueden persistir en la tierra más de 24 horas. El VX es el menos volátil de estos agentes. Al ser todos ellos más densos que el aire, descienden en la atmósfera penetrando en refugios subterráneos como, lamentablemente, ocurrió en la masacre de Halabja⁷.

La tabla 2 muestra el aspecto y la letalidad de los ANOF. Son extraordinariamente tóxicos en pocos minutos si se inhalan, ingieren o contactan con la piel o la mucosa ocular. Los ANOF se distinguen de los OF industriales por su alta letalidad, que se mide mediante la concentración letal 50 (LC₅₀), que es aquella concentración necesaria para causar la muerte del 50% de la población expuesta^{3,5,6}. Conocemos poco de los novichok, pero sin duda son los más letales⁵, estimándose una LC₅₀ de 6-10 mg-min/m³.

Exposición a agentes neurotóxicos organofosforados

Fisiopatología

Los ANOF G, V y A son OF que actúan inhibiendo irreversiblemente la enzima acetilcolinesterasa (AChE), responsable del metabolismo de la acetilcolina (ACh). Concretamente, su átomo de fósforo forma un enlace covalente con el aminoácido serina del centro activo de la AChE^{3,5,6}.

La inhibición de la AChE ocasiona un exceso de ACh en la hendidura sináptica, provocando sobreestimulación, aguda y continua, de los receptores colinérgicos, nicotínicos y muscarínicos (crisis colinérgica aguda), en las sinapsis colinérgicas del sistema nervioso central, del sistema nervioso autónomo y en las uniones neuromusculares^{3,5,6}.

Existen dos tipos de AChE: la butirilcolinesterasa (BuChE) en sangre y tejidos, y la colinesterasa eritrocitaria (RBC-ChE). Los bloqueantes de las AChE pueden ser

específicos de una u otra, de tal manera que el bloqueo completo de la BuChE tarda 50 días en volver a valores normales y el de la RBC-ChE hasta 120 días.

Los principales bloqueantes de la AChE son los carbamatos y los OF. Los carbamatos inhiben reversiblemente la AChE y presentan una LCt_{50} mayor que los OF. No solo se utilizan como insecticidas (metomilo, aldicarb, etc.), sino que también se emplean en el tratamiento de la miastenia (fisostigmina, piridostigmina). Por su parte, los OF se utilizan como insecticidas y pesticidas (malatión, paratión, mevinfos, clorpirifos, diazinón, etc.). Los agentes novichok, a diferencia de otros ANOF, inducen además alteraciones de nervios periféricos, produciendo una polineuropatía periférica debilitante³⁰.

Síntomas y diagnóstico

Clínica

La intensidad de los síntomas tras la exposición a ANOF depende de la cantidad que penetre en el organismo, y ello dependerá tanto de la dosis liberada al ambiente o ingerida como del tiempo de exposición.

Las vías de entrada de los ANOF son la respiratoria, la gastrointestinal y la piel. Por tanto, el primer contacto suele ser nasal y ocular, de modo que los primeros síntomas suelen ser miosis, inyección conjuntival y rinorrea. Puede presentarse visión borrosa y diplopía. Si la exposición persiste o la dosis liberada es elevada, sobreviene la sintomatología pulmonar y, finalmente, la disminución del nivel de consciencia, convulsiones, parálisis flácida, fasciculaciones, apnea y muerte. Hay que recordar que la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año fallecen 11.000 personas en el mundo por intoxicaciones agudas no voluntarias con pesticidas y que aproximadamente el 43% de los agricultores sufren una exposición tóxica cada año, sobre todo en el sudeste asiático³¹.

El cuadro clínico de este toxíndrome puede recordar a una intoxicación aguda por opiáceos, pero «húmeda» (*wet opioid syndrome*)¹⁸, pues existe insuficiencia respiratoria aguda (tos, disnea, cianosis) pero acompañada de broncorrea, hiperhidrosis/diaforesis, rinorrea, dacrioreea, hipersialorrea, náuseas, vómitos, diarrea, hiperperistaltismo y dolor abdominal. Otros posibles síntomas son temblores, confusión y convulsiones. Suele coexistir labilidad de la frecuencia cardíaca, con tendencia a la bradicardia, a veces extrema, aunque en ocasiones puede aparecer paradójicamente taquicardia e hipertensión arterial. También es frecuente la aparición de erupciones cutáneas³².

Ante la aparición de dos o más personas inconscientes con miosis puntiforme arreactiva y ausencia de elementos sospechosos de drogadicción debe pensarse en una intoxicación por ANOF. La falta de respuesta a naloxona apoya dicha sospecha.

En general, dependiendo de la sustancia implicada y el nivel de exposición, los síntomas se pueden agrupar en^{5,30-32}:

- Muscarínicos. Estos receptores se hallan en las fibras parasimpáticas posganglionares que inervan glándulas, musculatura lisa pulmonar y gastrointestinal y órganos eferentes de los nervios craneales. Su bloqueo induce: constricción pupilar, visión borrosa, hipersecreción glandular (rinorrea, hipersialorrea, dacrioreea, broncorrea, diarrea, hiperémesis y diaforesis), incontinencia urinaria, dolor abdominal, tenesmo rectal, bradicardia, hipotensión arterial y cianosis.
- Nicotínicos. Estos receptores están en los ganglios autonómicos y en el músculo esquelético. Su bloqueo induce: calambres, fasciculaciones, debilidad, palidez y parálisis flácida.
- Centrales. La afectación central puede manifestarse con: cefalea grave, mareo, confusión, trastornos cognitivos y conductuales, convulsiones, fatiga, letargia, irritabilidad, ataxia, disartria, coma, depresión respiratoria y muerte.

En la exploración suele observarse miosis puntiforme arreactiva bilateral, inyección conjuntival y, en casos graves, hiperreflexia tendinosa y signos piramidales. Los análisis sanguíneos muestran aumento de lipasas y amilasas por hiperestimulación pancreática.

La exposición a ANOF también induce efectos tardíos, habiéndose asociado a neoplasias, enfermedad hepática, trastornos cognitivos, polineuropatías, daño ocular, alteraciones hematopoyéticas y susceptibilidad a infecciones.

Métodos de detección

DETECCIÓN DE LA INHIBICIÓN DE LA COLINESTERASA

Es recomendable disponer de forma centralizada de hospitales con laboratorios acreditados en la realización del test de actividad de la BuChE, pues confirma la intoxicación por OF industriales y ANOF. Por otro lado, el estado de la RBC-ChE (eritrocitaria) es una prueba que puede anticipar la respuesta a los antidotos (oximas).

En el caso Navalny se realizó una determinación funcional de la RBC-ChE, mostrando una inhibición completa²⁰, por lo que se decidió no continuar con la oxima que se estaba empleando (obidoxima), pues no estaba reactivando la AChE. Los niveles de BuChE en plasma y de RBC-ChE se normalizaron aproximadamente a los 20 días²⁰.

DETECCIÓN DEL OF RESPONSABLE DE LA INTOXICACIÓN

Los OF, industriales o ANOF, pueden determinarse por cromatografía de gases y espectrometría de masas³³.

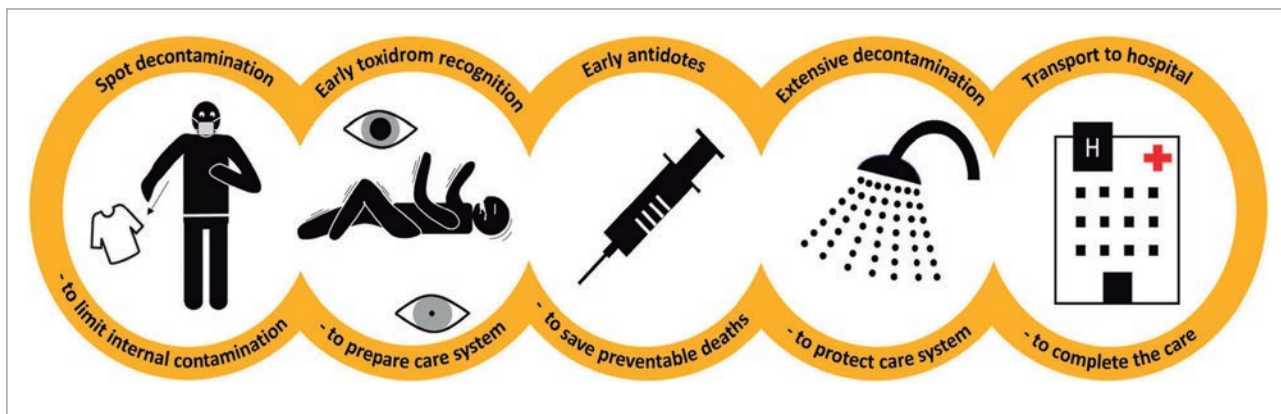


FIGURA 11. Proceso de acciones en la CBRN (Chemical, Biological, Radiological, and Nuclear chain).

Exploraciones neurológicas complementarias

En el caso Navalny, la tomografía computarizada craneal y la resonancia magnética cerebral fueron normales. Los electroencefalogramas no mostraron anomalías, excepto las habituales del coma inducido. Los potenciales evocados somatosensoriales fueron normales. La electromiografía y la neurografía mostraron respuestas repetitivas a un único estímulo eléctrico supramáximo. La estimulación nerviosa repetitiva mostró un patrón de decremento-incremento a frecuencias de 10 Hz o superiores, reflejo de un bloqueo de la transmisión por despolarización. La electromiografía de fibra aislada mostró una prolongada variación de tiempo entre potenciales de acción²⁰.

Tratamiento

El tratamiento debe iniciarse ante la sospecha clínica, sin esperar confirmación de laboratorio. Deben observarse los siguientes aspectos: descontaminación, soporte vital, atropina, antidotos y otros que se detallan a continuación.

Descontaminación

Está protocolizada en cada país de manera bastante similar y suele aparecer en protocolos militares de defensa ante guerra química, más que en guías de medicina civil. Los protocolos de guerra/atentado con ANOF son programas de intervención rápida, ágil y eficaz, como los de prevención de los accidentes industriales HAZMAT (HAZardous MATerial).

Un número desproporcionado de víctimas tras una explosión, especialmente si muchas son atraumáticas, o bien múltiples víctimas sin explosión, deben hacer sospechar la presencia de un agente químico, biológico o radioactivo. También la presencia adicional de animales muertos de forma atraumática. La aparición de crisis epilépticas en las víctimas o disnea, signos oculares y neurológicos indican que se trata de una sustancia química

como primera opción. El programa de acciones asistenciales más conocido es el CBRN (Chemical, Biological, Radiological, and Nuclear chain)³⁴ (Fig. 11).

Se debe perimetrar inmediatamente un área de seguridad en la escena donde se ha detectado la exposición (*hot zone*) en torno al *point of exposure* (PoE), que es el lugar donde se encuentra la posible víctima cero y/o la fuente de exposición, recomendándose un plazo de estancia máximo de 10 minutos en ella. Se debe extraer a la víctima del PoE, colocarle una máscara respiratoria FFP2 y quitarle la ropa. En la *hot zone* se deben realizar la asistencia de emergencia con equipos de protección personal adecuados y el triaje para establecer la prioridad de las evacuaciones³⁵.

Los equipos de protección personal recomendables son los de nivel C (Figs. 3 y 6) con mascarilla (de cobertura parcial o total) dotada de respirador con purificador de aire, ropa con capucha, guantes y botas resistentes a productos químicos. Los guantes de vinilo no son útiles. Es importante saber que en intoxicaciones por ANOF volátiles, los pacientes intoxicados pueden presentarse por sus propios medios en los servicios de urgencias, tal como hicieron más de 500 personas afectadas en el atentado con sarín del metro de Tokio, debiéndose adoptar las adecuadas precauciones.

La zona del área hospitalaria donde se atiende a los pacientes (*warm/decon zone*) debe ser de acceso restringido y se recomienda estar en ella menos de 1 hora. Deben ser inmediatamente descontaminadas todas las potenciales víctimas expuestas, incluyendo siempre a las primeras personas que asisten a los pacientes sin protección (ciudadanos, sanitarios, policías, etc.)³⁵. En el atentado de Tokio, los pacientes fueron asistidos en los servicios de urgencias por personal sanitario ataviado con guantes y mascarillas normales. El 23% de los 472 sanitarios encuestados relató cefaleas, síntomas oculares, náuseas, disnea y odinofagia. En Tokio no falleció ningún sanitario; en Siria falleció uno^{9,35}.

En caso de ingesta del ANOF, debe realizarse una descontaminación gastrointestinal colocando una sonda

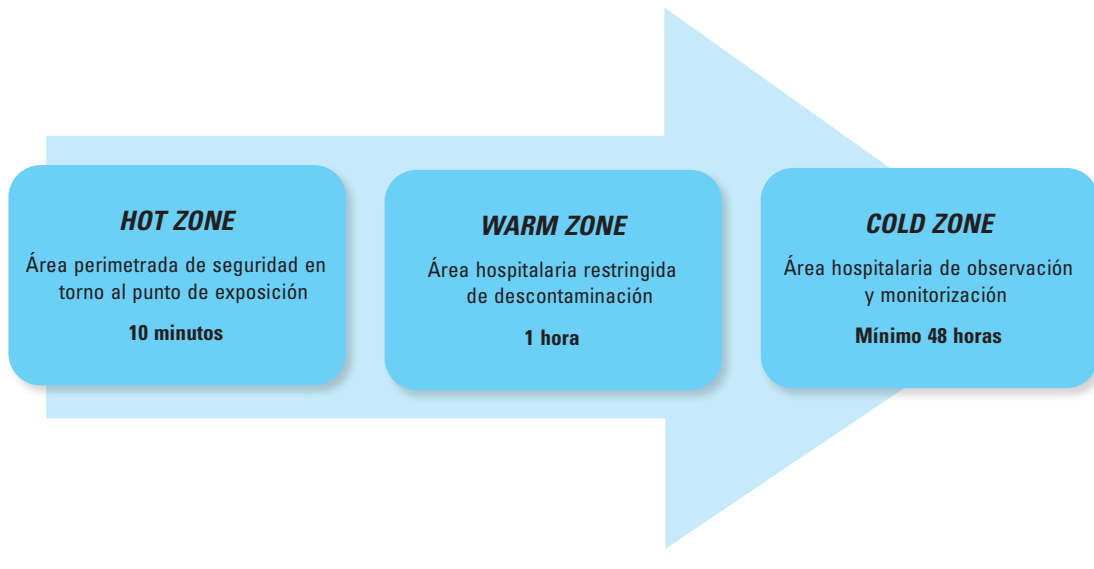


FIGURA 12. Áreas de atención sanitaria en la CBRN: Hot zone (área caliente), warm/decon zone (área templada/de descontaminación), cold/clean zone (área fría/limpia).

nasogástrica y haciendo un lavado gástrico convencional con carbón activado y catárticos. Debe repetirse hasta que desaparezca el olor característico del OF del lavado recuperado. En caso de intolerancia al carbón activado, se puede utilizar polietilenglicol de cadena larga³². Debe evitarse el contacto con el vómito y otros fluidos del intoxicado.

Una vez descontaminadas, las víctimas pueden pasar a la *cold/clean zone* para recibir asistencia avanzada (Fig. 12). Todos los individuos potencialmente expuestos deben ser aislados y monitorizados un mínimo de 48 horas en la *cold zone*³⁵, pues se ha descrito un «síndrome intermedio» por OF³² con grave disfunción muscular tras la resolución de los síntomas colinérgicos agudos, causando insuficiencia respiratoria más allá de las 24 horas³⁶. Los OF industriales más relacionados con este síndrome son metilparatión, fentión y dimetoato. Se desconoce si los ANOF lo pueden producir.

Las ropas de los expuestos pueden atrapar hasta el 80% del OF y deben aislarse para su posterior descontaminación/destrucción. Estas ropas pueden emitir vapores tóxicos durante unos 30 minutos³⁰. Debe despojarse inmediatamente de ropas y joyas a la víctima y colocarlas en una doble bolsa sellada. Las bolsas deben depositarse en un área restringida y bien ventilada³⁵.

La descontaminación puede realizarse con toallitas de papel, tierra de batán, tierra de Fuller, soluciones básicas como NaOH (hidróxido de sodio o sosa cáustica), Na₂CO₃ (carbonato de sodio) o lejía doméstica no diluida, recomendándose la utilización de guantes DECPOL⁵. Sin embargo, se trata de sustancias irritantes/corrosivas, por lo que las sustancias más recomendadas actualmente para la descontaminación son *scavengers* de los ANOF como: las paraoxonasas, la fluorhidrolasa disopropilfluorofosfato, la hidrolasa ácida organofosfato y las fosfodies-

terosas. Basados en estas últimas, se han comercializado dos productos específicos para la descontaminación: Defenz y Landguard A900. La loción descontaminante Dekon 139 puede ser eficaz, así como cantidades pequeñas de monoxima de 2,3-butanodiona. En su defecto, la descontaminación puede realizarse con agua y jabón neutro en abundancia.

La mayoría de los ANOF se descomponen bien en agua, pero lentamente. Los polvos secantes deben evitarse, dado que hidrolizan el compuesto en metabolitos que pueden ser igualmente tóxicos.

Soporte vital

Asegurar la vía aérea rápidamente, monitorización hemodinámica y oxigenación son las primeras medidas en pacientes conscientes³⁷. Ante una depresión respiratoria o del nivel de consciencia se recomienda intubación orotraqueal y ventilación mecánica. Aleksei Navalny pudo respirar sin necesidad de soporte tras 12 días. Experimentalmente se estima que a los 21 días de respiración espontánea la AChE en hematíes ya muestra una actividad del 30%²⁰. Todos los dispositivos empleados para la ventilación deberán ser debidamente descontaminados posteriormente.

Atropina

Es el fármaco más importante en la intoxicación por OF y se emplea desde el año 1955³⁷⁻³⁹. La atropina no reactiva la AChE bloqueada. Su efecto se debe a que bloquea los receptores colinérgicos sobreactivados por el exceso de ACh, por lo que combate las manifestaciones muscarínicas, pero no las nicotínicas.

La pauta de atropina recomendada en intoxicaciones por OF industriales es de 1-5 mg cada 5-10 minutos (0,02-0,05 mg/kg en niños)³², pero la pauta recomendada por la OTAN en casos graves de intoxicación por ANOF es de 5-10 mg cada 5-10 minutos (0,05 mg/kg en niños). Por ello, el servicio de farmacia del hospital debe prever un potencial agotamiento rápido de las existencias y conseguirla urgentemente en otros centros hospitalarios, veterinarios y empresas farmacéuticas de la región e incluso del país (en el atentado de Tokio se emplearon 2.800 ampollas de 0,5 mg)⁹. Debe recordarse que en situaciones de hipoxia grave la atropina puede inducir fibrilación ventricular³². Las complicaciones cardíacas aparecen en las primeras horas, desarrollándose sobre todo en pacientes que presentan hipoxia, alteraciones electrolíticas o acidosis.

Un ensayo clínico realizado en Bangla-Desh en pacientes intoxicados por OF industriales^{40,41} mostró que el escalado de atropina (atropinización) tiene que ser rápido. La atropina reduce el tiempo de reanimación de 2,5 horas a 24 minutos, y la ratio de mortalidad del 22,5 al 8%. En el caso Navalny se administró atropina una vez en Berlín durante 10 días²⁰. Se considera que el paciente está clínicamente atropinizado cuando se consigue revertir las tres B: broncorrea, broncoespasmo y bradicardia³⁵. Puede requerirse una perfusión continua de atropina en caso graves (0,02-0,08 mg/kg/h en adultos)³². En casos con buena evolución, se recomienda mantener al paciente monitorizado durante 72 horas.

Existen varios kits de atropina de desarrollo militar comercializados. Los kits militares norteamericanos MARK-I contienen dos autoinyectores, uno con 2 mg de atropina y otro con 600 mg de pralidoxima, recomendándose la administración de 2 kits MARK-I ante una exposición a ANOF inhalados. Si la exposición es cutánea y el individuo expuesto está asintomático, se recomienda monitorización, pero si desarrolla sintomatología se recomienda la administración de 1-2 kits MARK-I.

Otros fármacos atropínicos son la escopolamina y el glucopirrolato. Finalmente, con propiedades adyuvantes no bien demostradas, cabe considerar difenhidramina⁴² y emulsiones de lípidos en pacientes muy graves⁴³.

Antídotos

Los antídotos en la intoxicación por cualquier OF buscan la reactivación de la AChE mediante la ruptura del enlace creado entre el fósforo del OF y la serina del centro activo de la AChE⁴⁴⁻⁴⁸. Se clasifican en oximas y no oximas.

Oximas

Reactivan la AChE con éxito en las intoxicaciones por OF industriales, pero su eficacia es poco conocida en intoxicaciones por ANOF. Combaten los efectos muscarínicos, nicotínicos y centrales, pero pueden falsear los

resultados analíticos, por lo que se recomienda extraer muestras sanguíneas antes de su administración. Se recomienda iniciar si es posible el tratamiento con oximas antes de la administración de atropina.

Se indican en pacientes intoxicados con evidentes signos colinérgicos, disfunción neuromuscular o expuestos a OF con potencial peligro de originar neurotoxicidad retardada o neuropatía retardada⁴⁹.

En los dos casos reportados de envenenamiento por ANOF conocidos con novichok se utilizaron oximas sin éxito, aunque no en las primeras 24 horas. Concretamente, se utilizó obidoxima (250 mg en bolo seguido de 750 mg/día en perfusión continua) en el caso Navalny y pralidoxima en el caso Skripal²⁰. En el caso Navalny hubo una reversión de todos los síntomas colinérgicos en menos de una hora, pero el estado de coma persistió.

La pralidoxima se conoce desde 1955 y su dosis habitual es de 1-2 g (20-40 mg/kg en niños) en bolo durante 15-30 minutos. Se suele distribuir en bolos cada 3-6 horas o en perfusión continua (8-10 mg/kg/h en adultos) hasta como mínimo 24 horas después de suspender la atropina⁵⁰. Otras oximas son el monoximato de 2,3-butanodiona potásica⁵¹, TMB-4, HI-6, MMB-4, K203 y RS194B⁴⁶.

La eficacia de las oximas como antídotos es controvertida^{32,44,52-56}. Actualmente se considera que las oximas son eficaces en las intoxicaciones con OF industriales del subgrupo dietil (clorpirifos) y no tanto en el subgrupo dimetil (fentiión, dimetoato)⁵⁷. Por tanto, se sugiere administrar oximas de forma individualizada, atendiendo a la gravedad del paciente y teniendo en cuenta el subgrupo de OF al que se ha expuesto. No es posible hacer recomendaciones generales en la intoxicación por ANOF^{32,44,52-56}.

No oximas (BIOSCAVENGERS)

Se han probado con éxito ADOC y PADO (sustancias análogas del antimalárico amodiaquina). La BuChE intravenosa puede destoxificar los OF. Otras opciones estudiadas son: plasma fresco congelado, albúmina y nanopartículas, con resultados diversos⁴⁶.

OTROS

- Anticonvulsivantes. El más utilizado ha sido diazepam, incluso profiláctico. Deben evitarse fármacos antiepilépticos que tengan acciones sobre el metabolismo de la colina.
- Neuroprotección. Además del efecto neuroprotector de los anticonvulsivantes, se ha atribuido una acción neuroprotectora a la ketamina y el propofol.
- Fármacos contraindicados. Debido a sus efectos farmacodinámicos, en la intoxicación por OF se contraindica el uso de morfina, succinilcolina, teofilina, fenotiazinas y reserpina³².

CONCLUSIONES

La intoxicación por OF pesticidas e insecticidas es sobradamente conocida en medicina, aunque poco frecuente en áreas rurales de nuestro entorno y excepcional en áreas urbanas. Sin embargo, OF no industriales, los ANOF, se están utilizando con fines criminales o bélicos y son extremadamente más letales que los OF industriales. Los primeros ANOF sintetizados (sarín, tabún, somán) presentan un tenebroso pasado nazi, pero los ANOF posteriores (VX, novichoks) se sintetizaron y se producen en países como Rusia, EE.UU., Canadá, Gran Bretaña, India, Alemania o Pakistán. Su fabricación constituye un contrasentido, pues están prohibidos como armas y, sin embargo, no se les conoce ninguna aplicación civil, ni como insecticidas, ni como plaguicidas.

La medicina civil no permanece ajena al potencial peligro de los ANOF, y a fecha de redacción de este artículo se recuperaron en PubMed 4.398 resultados para sarín, 3.068 para somán, 1.213 para VX, 613 para tabún y 41 para novichok. Peca de ingenuo quien piense que toda la información sobre los ANOF está en las bases bibliográficas médicas, pues la ingente información clasificada como secreta por los gobiernos es sencillamente desconocida.

El caso Skripal puso de manifiesto que un intento de asesinato con ANOF puede acontecer en cualquier lugar del mundo y que, pese a ser armas muy selectivas, pueden afectar a las personas que asisten a las víctimas y a las personas que contactan con enseres o entran en casas donde se depositó el veneno.

Cuando llegan a urgencias dos o tres personas con los mismos síntomas hiperagudos sin una explicación obvia, es obligado contemplar la intoxicación por un producto químico como primera opción. Un paciente en coma con pupilas puntiformes puede tener una intoxicación opioide aguda o una lesión aguda en la protuberancia, pero si se acompaña de síntomas de hipersecreción glandular como rinorrea, dacriorrea, hipersialorrea, diarrea, diaforesis, hiperémesis, etc., debe pensarse en una intoxicación aguda por OF (*wet opioid syndrome*)²⁰. De hecho, este «toxíndrome opioide húmedo» puede considerarse patognomónico de intoxicación por OF.

La ingesta oral accidental del OF insecticida paratión puede causar la muerte por parada cardiorrespiratoria en unos 30 minutos. Sin embargo, el novichok se considera 5-10 veces más potente y letal que cualquier otro OF⁵⁸. Por ello, sorprende que los recientes casos de intento de asesinato con novichok fallaran en su objetivo. Se aducen como posibles explicaciones factores atmosféricos o la utilización de bajas dosis para la vía de administración escogida.

Por todo lo expuesto, se recomienda que cualquier médico conozca cómo actuar ante una situación de potencial intoxicación por OF, sean industriales o ANOF.

La OPAQ vela por el cumplimiento de la Convención sobre las Armas Químicas celebrada en La Haya el 8 de

abril de 2013. Sin embargo, los ANOF empleados vil e indiscriminadamente en guerras contra la población civil o de forma individualizada en prácticas de espionaje se producen legalmente, qué paradoja, en países democráticos. Si fuera posible prohibirlos definitivamente no habría que conmemorar cada 30 de noviembre el Día de Todas las Víctimas de la Guerra Química.

AGRADECIMIENTOS

A Dr. David Ezpeleta por posibilitar la publicación de este artículo y por su profunda revisión del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- López-Muñoz L, Álamo C, Guerra JA, García-García P. Desarrollo de agentes neurotóxicos como herramientas de guerra durante el período nacionalsocialista alemán. *Rev Neurol*. 2008;47:99-106.
- Lopez Muñoz F. Panacea encadenada: La farmacología alemana bajo el yugo de la esvástica [Internet]. Real Academia de Doctores; 23 de julio de 2015. Disponible en: <https://raed.academy/wp-content/uploads/2015/11/Discurso-Dr.-L%C3%B3pez.pdf>
- Kloske M, Witkiewicz Z. Novichoks - The A group of organophosphorus chemical warfare agents. *Chemosphere*. 2019;221:672-82.
- Nepovimova E, Kuca K. The history of poisoning: from ancient times until modern ERA. *Arch Toxicol*. 2019;93(1):11-24.
- Nepovimova E, Kuca K. Chemical warfare agent NOVICHOK - mini-review of available data. *Food Chem Toxicol*. 2018;121:343-50.
- Sejvar JJ. Neurochemical and neurobiological weapons. *Neurol Clin*. 2020;38(4):881-96.
- Ghanei M, Naderi M, Kosar AM, Harandi AA, Hopkinson NS, Poursaleh Z. Long-term pulmonary complications of chemical warfare agent exposure in Iraqi Kurdish civilians. *Inhal Toxicol*. 2010;22(9):719-24.
- Okumura T, Takasu N, Ishimatsu S, Miyanoi S, Mitsuhashi A, Kumada K, et al. Report on 640 victims of the Tokyo subway sarin attack. *Ann Emerg Med*. 1996;28:129-35.
- Okumura T, Suzuki K, Fukuda A, Kohama A, Takasu N, Ishimatsu S, et al. The Tokyo subway sarin attack: disaster management: Part 2. Hospital response. *Acad Emerg Med*. 1998;5:618-24.
- Yanagisawa N, Morita H, Nakajima T. Sarin experiences in Japan: acute toxicity and long-term effects. *J Neurol Sci*. 2006;249:76-85.
- Morita H, Yanagisawa N, Nakajima T, Shimizu M, Hirabayashi H, Okudera H, et al. Sarin poisoning in Matsumoto, Japan. *Lancet*. 1995;346:290-3.
- Vale A. What lessons can we learn from the Japanese sarin attacks? *Przegł Lek*. 2005;62:528-32.
- Nakajima T, Sato S, Morita H, Yanagisawa N. Sarin poisoning of a rescue team in the Matsumoto sarin incident in Japan. *Occup Environ Med*. 1997;54(10):697-701.
- John H, van der Schans MJ, Koller M, Spruit HET, Worek F, Thiermann H, et al. Fatal sarin poisoning in Syria 2013: forensic verification within an international laboratory network. *Forensic Toxicol*. 2018;36(1):61-71.
- Tsuchihashi H, Katagi M, Nishikawa M, Tatsuno M. Identification of metabolites of nerve agent VX in serum collected from a victim. *J Anal Toxicol*. 1998;22:383-8.
- Chai PR, Boyer EW, Al-Nahhas H, Erickson TB. Toxic chemical weapons of assassination and warfare: nerve agents VX and sarin. *Toxicol Commun*. 2017;1(1):21-3.
- Nakagawa T, Tu AT. Murders with VX: Aum Shinrikyo in Japan and the assassination of Kim Jong-Nam in Malaysia. *Forensic Toxicol*. 2018;36:542-4.
- Eddleston M, Chowdhury FR. Organophosphorus poisoning: the wet opioid toxidrome. *Lancet*. 2021;397(10270):175-7.
- Haslam JD, Russell P, Hill S, Emmett SR, Blain PG. Chemical, biological, radiological, and nuclear mass casualty medicine: a review of lessons from the Salisbury and Amesbury Novichok nerve agent incidents. *Br J Anaesth*. 2022;128(2):e200-e205.
- Steindl D, Boehmerle W, Körner R, Praeger D, Haug M, Nee J, et al. Novichok nerve agent poisoning. *Lancet*. 2021;397(10270):249-52.
- Vale JA, Marrs TC, Maynard RL. Novichok: a murderous nerve agent attack in the UK. *Clin Toxicol (Phila)*. 2018;56(11):1093-7.
- Ciottonne GR. Toxidrome recognition in chemical-weapons attacks. *New Engl J Med*. 2018;378:1611-20.
- Bhakhoa H, Rhyman L, Ramasami P. Theoretical study of the molecular aspect of the suspected novichok agent A234 of the Skripal poisoning. *R Soc Open Sci*. 2019;6(2):181831.
- de Koning MC, Vieira Soares C, van Grol M, Bross RPT, Maurin G. Effective degradation of Novichok nerve agents by the zirconium metal-organic framework MOF-808. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2022;14(7):9222-30.
- Bolt HM, Hengstler JG. Recent research on Novichok. *Arch Toxicol*. 2022;96(5):1137-40.
- Mirbabaee F, Mohammad-Khah A, Naseri MT, Babri M, Faraz SM, Hosseini SE, et al. Unambiguous identification and determination of A234-Novichok nerve agent biomarkers in biological fluids using GC-MS/MS and LC-MS/MS. *Anal Bioanal Chem*. 2022;414(11):3429-42.

27. Yamaguchi A, Miyaguchi H, Tokeshi M. Dimethoxytriadinylation LC-MS/MS of Novichok A-series degradation products in human urine. *Anal Chem.* 2022;94(11):4658-65.
28. Breivik H, Hysing E. Aksjonen i Dubrovka-teateret [The Dubrovka theatre rescue action]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2002;122(29):2766.
29. Wax PM, Becker CE, Curry SC. Unexpected "gas" casualties in Moscow: a medical toxicology perspective. *Ann Emerg Med.* 2003;41(5):700-5.
30. Chai PR, Hayes BD, Erickson TB, Boyer EW. Novichok agents: a historical, current, and toxicological perspective. *Toxicol Commun.* 2018;2(1):45-8.
31. Boedeker W, Watts M, Clausing P, Marquez E. The global distribution of acute unintentional pesticide poisoning: estimations based on a systematic review. *BMC Public Health.* 2020;20(1):1875.
32. Martín-Rubi JC, Martínez S, López C, Sánchez D, Rodríguez. Intoxicaciones por insecticidas organofosforados. En: *Toxicología clínica.* Morán I, Baldirà J, Marruecos-Sant L, Nogué S, editores. Madrid: Grupo difusión; 2011.
33. Jacquet P, Rémy B, Bross RPT, van Grof M, Gaucher F, Chabrière E, et al. Enzymatic decontamination of G-type, V-type and Novichok nerve agents. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15):8152.
34. Calamai F, Derkenne C, Jost D, Travers S, Klein I, Bertho K, et al. The chemical, biological, radiological and nuclear (CBRN) chain of survival: a new pragmatic and didactic tool used by Paris Fire Brigade. *Crit Care.* 2019;23(1):66.
35. Hulse EJ, Haslam JD, Emmett SR, Woolley T. Organophosphorus nerve agent poisoning: managing the poisoned patient. *Br J Anaesth.* 2019;123(4):457-63.
36. Senanayake N, Karalliedde L. Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides d an intermediate syndrome. *New Engl J Med.* 1987;316:761e3.
37. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet.* 2008;371(9612):597-607.
38. Freeman G, Epstein MA. Therapeutic factors in survival after lethal cholinesterase inhibition by phosphorus pesticides. *N Engl J Med.* 1955;253:266-71.
39. Heath AJW, Meredith T. Atropine in the management of anticholinesterase poisoning. En: Ballantyne B, Marrs T, editores. *Clinical and experimental toxicology of organophosphates and carbamates.* Oxford: Butterworth Heinemann; 1992. pp. 543-554.
40. Abedin MJ, Sayeed AA, Basher A, Maude RJ, Hoque G, Faiz MA. Open-label randomized clinical trial of atropine bolus injection versus incremental boluses plus infusion for organophosphate poisoning in Bangladesh. *J Med Toxicol.* 2012;8:108-17.
41. Eddleston M, Buckley NA, Checketts H, Senarathna L, Mohamed F, Rezvi Sheriff MH, et al. Speed of initial atropinisation in significant organophosphorus pesticide poisoning d a systematic comparison of recommended regimens. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42:865-7.
42. Bird SB, Gaspari RJ, Lee WJ, Dickson EW. Diphenhydramine as a protective agent in a rat model of acute, lethal organophosphate poisoning. *Acad Emerg Med.* 2002; 9(12):1369-72.
43. Eisenkraft A, Falk A. The possible role of intravenous lipid emulsion in the treatment of chemical warfare agent poisoning. *Toxicol Rep.* 2016;3:202-10.
44. Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley N. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials. *QJM.* 2002;95(5):275-83.
45. Eyer P. The role of oximes in the management of organophosphorus pesticide poisoning. *Toxicol Rev.* 2003;22:165e.
46. Worek F, Thiermann H, Wille T. Oximes in organophosphate poisoning: 60 years of hope and despair. *Chem Biol Interact.* 2016;259:93-8.
47. Marrs TC, Rice P, Vale JA. The role of oximes in the treatment of nerve agent poisoning in civilian casualties. *Toxicol Rev.* 2006;25:297-323.
48. Marruecos-Sant L, Martín-Rubi JC. Use of oximes in organophosphate poisoning. *Med Intensiva.* 2007;31(5):258-60.
49. Yang PY, Tsao TC, Lin JL, Lyu RK, Chiang PC. Carbofuran-induced delayed neuropathy. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2000; 38:43-6.
50. Wiener SW, Hoffman RS. Nerve agents: a comprehensive review. *J Intensive Care Med.* 2004;19(1):22-37.
51. Boulet CA, Hansen AS. Synthesis and structure of some phosphorylated oximes related to organophosphate nerve agents. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements. 1991;57(3-4):147-61.
52. Johnson S, Peter JV, Thomas K, Jeyaseelan L, Cherian AM. Evaluation of two treatment regimens of pralidoxime (1 gm single bolus dose vs 12 gm infusion) in the management of organophosphorus poisoning. *J Assoc Physicians India.* 1996;44:529-31.
53. Cherian Am, J. Peter, J. Samuel, R. Jaydevan, S. Peter, S. Joel, L. Jeyasselan, K. Thomas. Effectiveness of P2AM (PAM–Pralidoxime) in the treatment of organophosphate poisoning (OPP). A randomized, double blind placebo controlled clinical trial. *J Assoc Physicians India.* 1997;45:22-4.
54. Buckley NA. Oximes for acute organophosphate pesticide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(2):CD005085.
55. Peter JV, Moran JL, Graham P. Oxima therapy and outcomes in human organophosphate poisoning: An evaluation using meta-analytic techniques. *Crit Care Med.* 2006; 34:502-10.
56. Buckley NA, Roberts D, Eddleston M. Overcoming apathy in research on organophosphate poisoning. *BMJ.* 2004;329:1231-3.
57. Burillo-Putze G, Hoffman RS, Howland MA, Dueñas-Laita A. Late administration of pralidoxime in organophosphate (fenitrothion) poisoning. *Am J Emerg Med.* 2004;22:327-8.
58. Eyer F, Meischner V, Kiderlen D, Thiermann H, Worek F, Haberkorn M, et al. Human parathion poisoning: a toxicokinetic analysis. *Toxicol Rev.* 2003;22:143-63.



Síguenos en Twitter
@RKranion



Acceso a la versión
electrónica de la revista



▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas. **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO** AJOVY 225 mg solución inyectable en jeringa precargada, AJOVY 225 mg solución inyectable en pluma precargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Una jeringa precargada contiene 225 mg de fremanezumab. Una pluma precargada contiene 225 mg de fremanezumab. Fremanezumab es un anticuerpo monoclonal humanizado producido en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Solución inyectable (inyectable) Solución entre transparente y opalescente, entre incolora y ligeramente amarilla con un pH de 5,5 y una osmolalidad de 300 450 mOsm/kg. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** AJOVY está indicado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos cuatro días de migraña al mes. **4.2 Posología y forma de administración** El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la migraña. **Posología** El tratamiento está indicado en pacientes con al menos cuatro días de migraña al mes al inicio del tratamiento con fremanezumab. Se dispone de dos opciones de pauta posológica: • 225 mg una vez al mes (pauta posológica mensual), o • 675 mg cada tres meses (pauta posológica trimestral). Al cambiar de pauta posológica, la primera dosis de la nueva pauta debe administrarse en la siguiente fecha de administración prevista de la pauta anterior. Cuando se inicie el tratamiento con fremanezumab, se puede continuar el tratamiento concomitante para la prevención de la migraña si el prescriptor lo considera necesario (ver sección 5.1). El beneficio terapéutico debe evaluarse en un plazo de tres meses desde el inicio del tratamiento. La eventual decisión de continuar con el tratamiento se debe tomar de forma individualizada en cada paciente. Se recomienda evaluar la necesidad de continuar con el tratamiento de forma periódica a partir de entonces. **Dosis olvidada** Si se olvida administrar una inyección de fremanezumab en la fecha prevista, la administración debe reanudarse lo antes posible con la dosis y la pauta indicadas. No se debe administrar una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. **Poblaciones especiales Pacientes de edad avanzada** Se dispone de datos limitados sobre el uso de fremanezumab en pacientes ≥ 65 años. Teniendo en cuenta los resultados del análisis de farmacocinética poblacional, no es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2). **Insuficiencia renal o hepática** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada o insuficiencia hepática (ver sección 5.2). **Población pediátrica** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de AJOVY en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos. **Forma de administración** Vía subcutánea. AJOVY se administra únicamente mediante inyección subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular. AJOVY puede inyectarse en áreas del abdomen, del muslo o del brazo que no sean dolorosas a la palpación ni presenten hematomas, enrojecimiento o induración. En caso de inyecciones múltiples, debe alternarse el lugar de inyección. Los pacientes pueden autoadministrarse la inyección si un profesional sanitario les enseña la técnica de autoinyección subcutánea. Para más instrucciones sobre la administración, ver sección 6.6. **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo Trazabilidad** Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados. **Reacciones de hipersensibilidad graves** En raras ocasiones se han notificado reacciones anafilácticas con fremanezumab (ver sección 4.8). La mayoría de las reacciones se produjeron en las 24 horas siguientes a su administración, aunque algunas reacciones aparecieron más tarde. Debe informarse a los pacientes de los síntomas asociados a las reacciones de hipersensibilidad. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, debe iniciarse el tratamiento apropiado e interrumpirse el tratamiento con fremanezumab (ver sección 4.3). **Enfermedades cardiovasculares importantes** Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes que padecían ciertas enfermedades cardiovasculares importantes (ver sección 5.1). No se dispone de datos de seguridad en estos pacientes. **Excipientes** Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio". **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** No se han realizado estudios clínicos formales de interacciones farmacológicas con AJOVY. No se esperan interacciones farmacocinéticas debido a las características de fremanezumab. Además, el uso concomitante de tratamientos agudos para la migraña (en concreto, analgésicos, derivados ergotámicos y triptanes) y medicamentos preventivos para la migraña durante los estudios clínicos no afectó a la farmacocinética de fremanezumab. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia Embarazo** Hay datos limitados relativos al uso de AJOVY en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de AJOVY durante el embarazo. **Lactancia** Se desconoce si fremanezumab se excreta en la leche materna. Se sabe que la IgG humana se excreta en la leche materna durante los primeros días después del nacimiento, para disminuir a concentraciones bajas poco después; por lo tanto, no se puede excluir el riesgo en niños lactantes durante este breve periodo. Posteriormente, podría considerarse el uso de fremanezumab durante la lactancia solo si es clínicamente necesario. **Fertilidad** No hay datos de fertilidad en seres humanos. Los datos no clínicos disponibles no sugieren un efecto sobre la fertilidad (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de AJOVY sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas Resumen del perfil de seguridad** Se ha tratado a un total de más de 2.500 pacientes (más de 1.900 pacientes años) con AJOVY en estudios de registro. Más de 1.400 pacientes recibieron tratamiento durante al menos 12 meses. Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas de forma frecuente fueron reacciones locales en el lugar de inyección (dolor [24 %], induración [17 %], eritema [16 %] y prurito [2 %]). **Tabla de reacciones adversas** Se presentan las RAM registradas en los estudios clínicos en función de la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada grupo de frecuencia, las RAM se presentan en orden decreciente de gravedad. Las categorías de frecuencia se basan en la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) y muy raras (< 1/10.000). Dentro de la clasificación del sistema de órganos, las RAM están ordenadas según su frecuencia, apareciendo primero las reacciones más frecuentes. Las siguientes RAM se han identificado en el programa de desarrollo clínico de AJOVY (Tabla 1).

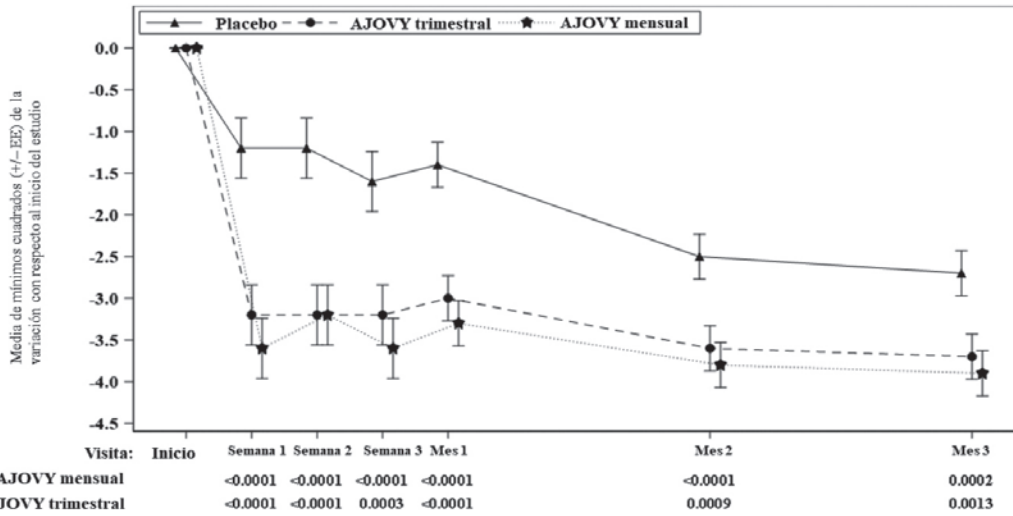
Tabla 1: Reacciones adversas en los estudios clínicos.

Clasificación por órganos, aparatos o sistemas MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad tales como exantema, prurito, urticaria y tumefacción
	Raras	Reacción anafiláctica
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de inyección
		Induración en el lugar de inyección
		Eritema en el lugar de inyección
	Frecuentes	Prurito en el lugar de inyección
	Poco frecuentes	Exantema en el lugar de inyección

Descripción de determinadas reacciones adversas Reacciones en el lugar de inyección Las reacciones locales observadas con mayor frecuencia en el lugar de inyección fueron dolor, eritema. Todas las reacciones locales en el lugar de inyección fueron transitorias y generalmente de intensidad de leve a moderada. El dolor, la induración y el eritema se observaron generalmente justo después de la inyección, mientras que el prurito y el exantema aparecieron dentro de un plazo de una mediana de 24 y 48 horas, respectivamente. Todas las reacciones en el lugar de inyección se resolvieron, generalmente en un plazo de horas o días. Las reacciones en el lugar de inyección generalmente no requirieron la interrupción de la administración del medicamento. **Reacciones de hipersensibilidad graves** En raras ocasiones se han notificado reacciones anafilácticas. Estas reacciones se produjeron principalmente en las 24 horas siguientes a su administración, aunque algunas reacciones aparecieron más tarde. **Inmunogenicidad** En los estudios controlados con placebo, el 0,4 % de los pacientes (6 de 1.701) tratados con fremanezumab desarrollaron anticuerpos anti fármaco (AAF). Las respuestas de anticuerpos presentaron títulos bajos. Uno de estos 6 pacientes desarrolló anticuerpos neutralizantes. Durante 12 meses de tratamiento, se detectaron AAF en el 2,3 % de los pacientes (43 de 1.888) y el 0,95% de los pacientes desarrolló anticuerpos neutralizantes. La seguridad y la eficacia de fremanezumab no se vieron afectadas por el desarrollo de AAF. **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el **Apéndice V**.

4.9 Sobredosis Se han administrado dosis de hasta 2.000 mg por vía intravenosa en ensayos clínicos sin que se haya producido toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas y administrarle el tratamiento sintomático apropiado en caso necesario. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS 5.1 Propiedades farmacodinámicas** Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Código ATC: N02CD03. **Mecanismo de acción** Fremanezumab es un anticuerpo monoclonal IgG2A/kappa humanizado derivado de un precursor murino. Fremanezumab se une selectivamente al ligando péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y bloquea la unión de las dos isoformas del CGRP (α CGRP y β CGRP) al receptor del CGRP. Aunque se desconoce el mecanismo de acción exacto por el que fremanezumab previene las crisis migrañosas, se cree que la prevención de la migraña se consigue gracias a su efecto modulador del sistema trigeminal. Se ha constatado que los niveles de CGRP aumentan significativamente durante la migraña y se normalizan con el alivio de la cefalea. Fremanezumab presenta una alta especificidad por el CGRP y no se une a miembros de su familia estrechamente relacionados (por ejemplo, amilina, calcitonina, intermedia y adrenomedulina). **Eficacia clínica y seguridad** La eficacia de fremanezumab se evaluó en dos estudios de fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo de 12 semanas de duración en pacientes adultos con migraña episódica (estudio 1) y migraña crónica (estudio 2). Los pacientes incluidos tenían antecedentes de al menos 12 meses de migraña (con y sin aura) conforme a los criterios diagnósticos de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (ICHD III). Se excluyó a los pacientes de edad avanzada (> 70 años), a los pacientes que usaban opioides o barbitúricos más de cuatro días al mes y a los pacientes con infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o episodios tromboembólicos preexistentes. **Estudio de la migraña episódica (estudio 1)** Se evaluó la eficacia de fremanezumab en la migraña episódica en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 12 semanas de duración (estudio 1). Se incluyó en el estudio a adultos con antecedentes de migraña episódica (menos de 15 días con cefalea al mes). Se aleatorizaron un total de 875 pacientes (742 mujeres, 133 hombres) a uno de los tres grupos: 675 mg de fremanezumab cada tres meses (trimestral, n = 291), 225 mg de fremanezumab una vez al mes (mensual, n = 290) o administración mensual de un placebo (n = 294) mediante inyección subcutánea. Las características demográficas y basales estaban equilibradas y eran similares entre los grupos del estudio. Los pacientes tenían una mediana de edad de 42 años (intervalo: de 18 a 70 años), el 85 % eran mujeres y el 80 % de raza blanca. La frecuencia media de las migrañas al inicio del estudio era de aproximadamente 9 días con migraña al mes. Se permitió a los pacientes usar tratamientos agudos para la cefalea durante el estudio. También se permitió a una subpoblación de pacientes (21 %) usar de forma concomitante un medicamento preventivo de uso habitual (betabloqueantes, antagonistas de los canales del calcio/benzociclohepteno, antidepresivos, antiépilépticos). En conjunto, el 19 % de los pacientes había

usado previamente topiramato. Un total de 791 pacientes completaron la fase de tratamiento doble ciego de 12 semanas. La variable principal de la eficacia fue la variación media con respecto al inicio del estudio en el promedio de días con migraña al mes durante el periodo de tratamiento de 12 semanas. Las variables secundarias fundamentales fueron la consecución de una reducción de al menos el 50 % con respecto al inicio del estudio en el número de días con migraña al mes (tasa de respuesta del 50 %), la variación media con respecto al inicio del estudio en la puntuación MIDAS comunicada por el paciente y la variación con respecto al inicio del estudio en el promedio de días de uso al mes de medicamentos para la cefalea aguda. Tanto la pauta posológica mensual como la pauta posológica trimestral de fremanezumab demostraron una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente importante con respecto al inicio del estudio en comparación con el placebo en las variables fundamentales (ver Tabla 2). El efecto también se produjo ya desde el primer mes y se mantuvo durante el periodo de tratamiento (ver Figura 1). **Figura 1: Variación media con respecto al inicio del estudio en el número promedio de días con migraña al mes en el estudio 1**



Media al inicio del estudio (número promedio de días con migraña al mes): placebo: 9,1; AJOVY trimestral: 9,2; AJOVY mensual: 8,9.

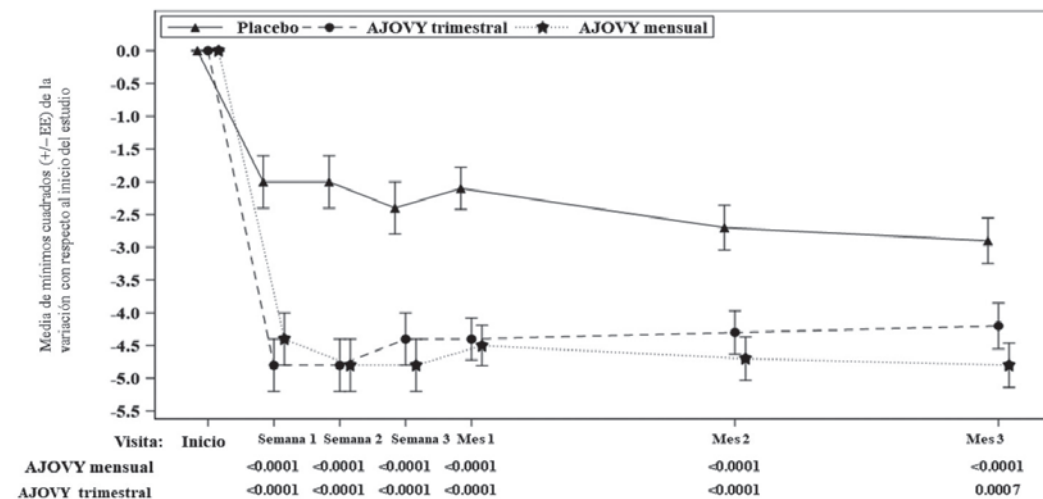
Tabla 2: Resultados de eficacia fundamentales en el estudio 1 de la migraña episódica

Variables de la eficacia	Placebo (n = 290)	Fremanezumab 675 mg cada tres meses (n = 288)	Fremanezumab 225 mg una vez al mes (n = 287)
DMM			
Variación media ^a (IC del 95 %)	-2,2 (-2,68, -1,71)	-3,4 (-3,94, -2,96)	-3,7 (-4,15, -3,18)
DT (IC del 95 %) ^b	-	-1,2 (-1,74, -0,69)	-1,4 (-1,96, -0,90)
Valor inicial (DE)	9,1 (2,65)	9,2 (2,62)	8,9 (2,63)
Valor de p (frente al placebo) ^b	-	p < 0,0001	p < 0,0001
DCM			
Variación media ^a (IC del 95 %)	-1,5 (-1,88, -1,06)	-3,0 (-3,39, -2,55)	-2,9 (-3,34, -2,51)
DT (IC del 95 %) ^b	-	-1,5 (-1,95, -1,02)	-1,5 (-1,92, -0,99)
Valor inicial (DE)	6,9 (3,13)	7,2 (3,14)	6,8 (2,90)
Valor de p (frente al placebo) ^b	-	p < 0,0001	p < 0,0001
Tasa de respuesta del 50 %, DMM			
Porcentaje (%)	27,9 %	44,4 %	47,7 %
Valor de p (frente al placebo) ^b	-	p < 0,0001	p < 0,0001
Tasa de respuesta del 75 %, DMM			
Porcentaje (%)	9,7 %	18,4 %	18,5 %
Valor de p (frente al placebo) ^b	-	p = 0,0025	p = 0,0023
Puntuación MIDAS total			
Variación media ^a (IC del 95 %)	-17,5 (-20,62, -14,47)	-23,0 (-26,10, -19,82)	-24,6 (-27,68, -21,45)
Valor inicial (DE)	37,3 (27,75)	41,7 (33,09)	38 (33,30)
Valor de p (frente al placebo) ^b	-	p = 0,0023	p < 0,0001
DMACM			
Variación media ^a (IC del 95 %)	-1,6 (-2,04, -1,20)	-2,9 (-3,34, -2,48)	-3,0 (-3,41, -2,56)
DT (IC del 95 %) ^b	-	-1,3 (-1,73, -0,78)	-1,3 (-1,81, -0,86)
Valor inicial (DE)	7,7 (3,60)	7,7 (3,70)	7,7 (3,37)
Valor de p (frente al placebo) ^b	-	p < 0,0001	p < 0,0001

DCM = días con cefalea al mes de intensidad al menos moderada; DE = desviación estándar; DMACM = días de medicación al mes para la cefalea aguda; DMM = días con migraña al mes; DT = diferencia entre tratamientos; IC = intervalo de confianza; MIDAS = Evaluación de la discapacidad relacionada con la migraña (por sus siglas en inglés). ^aPara todas las variables, la variación media y los IC se basan en el modelo ANCOVA que incluyó el tratamiento, el sexo, la región y el uso de medicación preventiva al inicio del estudio (sí/no) como efectos fijos y el valor inicial correspondiente y los años transcurridos desde el inicio de la migraña como covariables. ^bLa diferencia entre tratamientos se basa en el análisis mediante el modelo de efectos mixtos para mediciones repetidas (MMRM, por sus siglas en inglés) que incluyó el tratamiento, el sexo, la región, el uso de medicación preventiva al inicio del estudio (sí/no), el mes y el mes de tratamiento como efectos fijos y el valor inicial correspondiente y los años transcurridos desde el inicio de la migraña como covariables.

En los pacientes que estaban recibiendo otro medicamento concomitante para la prevención de la migraña, la diferencia entre tratamientos observada para la reducción del número de días con migraña al mes (DMM) fue de -1,8 días (IC del 95 %: -2,95, -0,55) entre fremanezumab en dosis de 675 mg cada tres meses y placebo y de -2,0 días (IC del 95 %: -3,21, -0,86) entre fremanezumab en dosis de 225 mg una vez al mes y placebo. En los pacientes que habían usado previamente topiramato, la diferencia entre tratamientos observada para la reducción del número de días con migraña al mes (DMM) fue de -2,3 días (IC del 95 %: -3,64, -1,00) entre fremanezumab en dosis de 675 mg cada tres meses y placebo y de -2,4 días (IC del 95 %: -3,61, -1,13) entre fremanezumab en dosis de 225 mg una vez al mes y placebo. *Estudio de la migraña crónica (estudio 2)* Se evaluó fremanezumab en la migraña crónica en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 12 semanas de duración (estudio 2). La población del estudio incluyó a adultos con antecedentes de migraña crónica (15 días con cefalea o más al mes). Se aleatorizaron un total de 1.130 pacientes (991 mujeres, 139 hombres) a uno de los tres grupos: dosis inicial de 675 mg de fremanezumab seguida de 225 mg de fremanezumab una vez al mes (mensual, n = 379), 675 mg de fremanezumab cada tres meses (trimestral, n = 376) o administración mensual de un placebo (n = 375) mediante inyección subcutánea. Las características demográficas y basales estaban equilibradas y eran similares entre los grupos del estudio. Los pacientes tenían una mediana de edad de 41 años (intervalo: de 18 a 70 años), el 88 % eran mujeres y el 79 % de raza blanca. La frecuencia media de las cefaleas al inicio del estudio era de aproximadamente 21 días con cefalea al mes (de los cuales 13 días con cefalea eran de intensidad al menos moderada). Se permitió a los pacientes usar tratamientos para la cefalea aguda durante el estudio. También se permitió a una subpoblación de pacientes (21 %) usar de forma concomitante un medicamento preventivo de uso habitual (betabloqueantes, antagonistas de los canales del calcio/benzociclohepteno, antidepresivos, antiepilépticos). En conjunto, el 30 % de los pacientes había

usado previamente topiramato y el 15 %, onabotulinumtoxina A. Un total de 1.034 pacientes completaron la fase de tratamiento doble ciego de 12 semanas. La variable principal de la eficacia fue la variación media con respecto al inicio del estudio en el promedio de días con cefalea al mes de intensidad al menos moderada durante el periodo de tratamiento de 12 semanas. Las variables secundarias fundamentales fueron la consecución de una reducción de al menos el 50 % con respecto al inicio del estudio en el número de días con cefalea al mes de intensidad al menos moderada (tasa de respuesta del 50 %), la variación media con respecto al inicio del estudio en la puntuación HIT 6 comunicada por el paciente y la variación con respecto al inicio del estudio en el número promedio de días de uso al mes de medicamentos para la cefalea aguda. Tanto la pauta posológica mensual como la pauta posológica trimestral de fremanezumab demostraron una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente importante con respecto al inicio del estudio en comparación con el placebo en las variables fundamentales (ver la Tabla 3). El efecto también se produjo ya desde el primer mes y se mantuvo durante el periodo de tratamiento (ver la Figura 2). **Figura 2: Variación media con respecto al inicio del estudio en el número promedio de días con cefalea de intensidad al menos moderada al mes en el estudio 2**



Media al inicio del estudio (número promedio de días con cefalea de intensidad al menos moderada al mes): placebo: 13,3; AJOVY trimestral: 13,2; AJOVY mensual: 12,8.

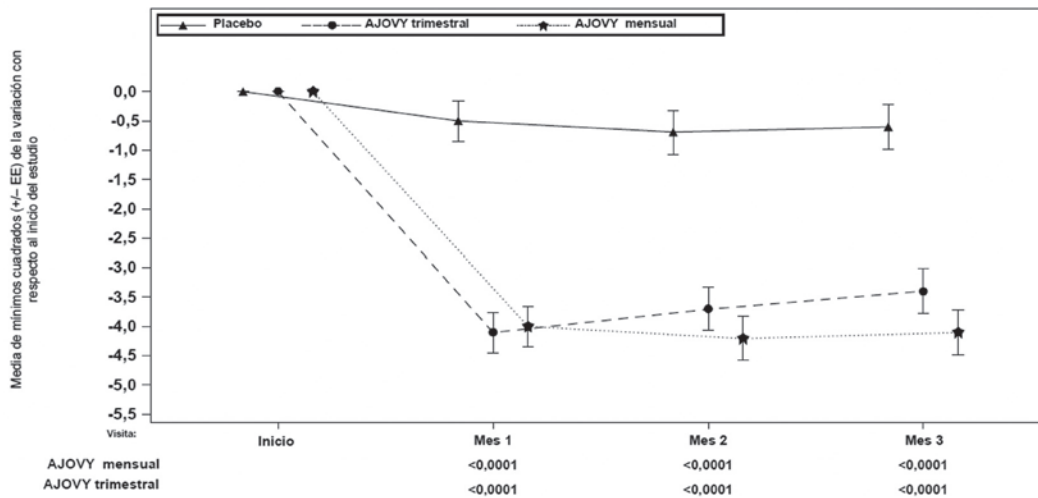
Tabla 3: Resultados de eficacia fundamentales en el estudio 2 de la migraña crónica

Variables de la eficacia	Placebo (n = 371)	Fremanezumab 675 mg cada tres meses (n = 375)	Fremanezumab 225 mg una vez al mes con dosis inicial de 675 mg (n = 375)
DCM			
Variación media ^a (IC del 95 %)	-2,5 (-3,06, -1,85)	-4,3 (-4,87, -3,66)	-4,6 (-5,16, -3,97)
DT (IC del 95 %) ^b	-	-1,8 (-2,45, -1,13)	-2,1 (-2,77, -1,46)
Valor inicial (DE)	13,3 (5,80)	13,2 (5,45)	12,8 (5,79)
Valor de p (frente al placebo) ^p	-	p < 0,0001	p < 0,0001
DMM			
Variación media ^a (IC del 95 %)	-3,2 (-3,86, -2,47)	-4,9 (-5,59, -4,20)	-5,0 (-5,70, -4,33)
DT (IC del 95 %) ^b	-	-1,7 (-2,44, -0,92)	-1,9 (-2,61, -1,09)
Valor inicial (DE)	16,3 (5,13)	16,2 (4,87)	16,0 (5,20)
Valor de p (frente al placebo) ^p	-	p < 0,0001	p < 0,0001
Tasa de respuesta del 50 %, DCM			
Porcentaje (%)	18,1 %	37,6 %	40,8 %
Valor de p (frente al placebo) ^p	-	p < 0,0001	p < 0,0001
Tasa de respuesta del 75 %, DCM			
Porcentaje (%)	7,0 %	14,7 %	15,2 %
Valor de p (frente al placebo) ^p	-	p = 0,0008	p = 0,0003
Puntuación HIT-6 total			
Variación media ^a (IC del 95 %)	-4,5 (-5,38, -3,60)	-6,4 (-7,31, -5,52)	-6,7 (-7,71, -5,97)
DT (IC del 95 %) ^b	64,1 (4,79)	64,3 (4,75)	64,6 (4,43)
Valor inicial (DE)			
Valor de p (frente al placebo) ^p	-	p = 0,0001	p < 0,0001
DMACM			
Variación media ^a (IC del 95 %)	-1,9 (-2,48, -1,28)	-3,7 (-4,25, -3,06)	-4,2 (-4,79, -3,61)
DT (IC del 95 %) ^b	-	-1,7 (-2,40, -1,09)	-2,3 (-2,95, -1,64)
Valor inicial (DE)	13,0 (6,89)	13,1 (6,79)	13,1 (7,22)
Valor de p (frente al placebo) ^p	-	p < 0,0001	p < 0,0001

DCM = días con cefalea al mes de intensidad al menos moderada; DE = desviación estándar; DMACM = días de medicación al mes para la cefalea aguda; DMM = días con migraña al mes; DT = diferencia entre tratamientos; HIT 6 = prueba del impacto de la cefalea (por sus siglas en inglés); IC = intervalo de confianza. ^a Para todas las variables, la variación media y los IC se basan en el modelo ANCOVA que incluyó el tratamiento, el sexo, la región y el uso de medicación preventiva al inicio del estudio (sí/no) como efectos fijos y el valor inicial correspondiente y los años transcurridos desde el inicio de la migraña como covariables. ^b La diferencia entre tratamientos se basa en el análisis mediante el modelo de efectos mixtos para mediciones repetidas (MMRM, por sus siglas en inglés) que incluyó el tratamiento, el sexo, la región, el uso de medicación preventiva al inicio del estudio (sí/no), el mes y el mes de tratamiento como efectos fijos y el valor inicial correspondiente y los años transcurridos desde el inicio de la migraña como covariables.

En los pacientes que estaban recibiendo otro medicamento concomitante para la prevención de la migraña, la diferencia entre tratamientos observada para la reducción del número de días con cefalea al mes (DCM) de intensidad al menos moderada fue de -1,3 días (IC del 95 %: -2,66, 0,03) entre fremanezumab en dosis de 675 mg cada tres meses y placebo y de -2,0 días (IC del 95 %: -3,27, -0,67) entre fremanezumab en dosis de 225 mg una vez al mes con una dosis inicial de 675 mg y placebo. En los pacientes que habían usado previamente topiramato, la diferencia entre tratamientos observada para la reducción del número de días con cefalea al mes (DCM) de intensidad al menos moderada fue de -2,7 días (IC del 95 %: -3,88, -1,51) entre fremanezumab en dosis de 675 mg cada tres meses y placebo y de -2,9 días (IC del 95 %: -4,10, -1,78) entre fremanezumab en dosis de 225 mg una vez al mes con una dosis inicial de 675 mg y placebo. En los pacientes que habían usado previamente onabotulinumtoxina A, la diferencia entre tratamientos observada para la reducción del número de días con cefalea al mes (DCM) de intensidad al menos moderada fue de -1,3 días (IC del 95 %: -3,01, -0,37) entre fremanezumab en dosis de 675 mg cada tres meses y placebo y de -2,0 días (IC del 95 %: -3,84, -0,22) entre fremanezumab en dosis de 225 mg una vez al mes con una dosis inicial de 675 mg y placebo. Aproximadamente el 52 % de los pacientes del estudio presentaba un uso excesivo de medicación para la cefalea aguda. La diferencia entre tratamientos observada para la reducción del número de días con cefalea al mes (DCM) de intensidad al menos moderada en estos pacientes fue de -2,2 días (IC del 95 %: -3,14, -1,22) entre fremanezumab en dosis de 675 mg cada tres meses y placebo y de -2,7 días (IC del 95 %: -3,71, -1,78) entre fremanezumab en dosis de 225 mg una vez al

mes con una dosis inicial de 675 mg y placebo. **Estudio a largo plazo (estudio 3)** Para todos los pacientes con migraña episódica y crónica, la eficacia se mantuvo durante hasta 12 meses más en el estudio a largo plazo (estudio 3), en el que los pacientes recibieron 225 mg de fremanezumab una vez al mes o 675 mg cada tres meses. El 79 % de los pacientes completó el periodo de tratamiento de 12 meses del estudio 3. Combinando los datos de las dos pautas posológicas, se observó una reducción de 6,6 días con migraña al mes después de 15 meses en comparación con el valor inicial en los estudios 1 y 2. El 61 % de los pacientes que completaron el estudio 3 alcanzó una respuesta del 50 % en el último mes del estudio. No se observaron signos relacionados con la seguridad durante el periodo de tratamiento combinado de 15 meses. **Factores intrínsecos y extrínsecos** Se demostró la eficacia y seguridad de fremanezumab con independencia de la edad, el sexo, la raza, el uso de medicamentos preventivos concomitantes (betabloqueantes, antagonistas de los canales del calcio/benzociclohepteno, antidepresivos, antiepilépticos), el uso de topiramato u onabotulinumtoxina A para la migraña en el pasado y el uso excesivo de medicación para la cefalea aguda. Se dispone de datos limitados sobre el uso de fremanezumab en pacientes ≥ 65 años (2 % de los pacientes). **Dificultad para tratar la migraña** Se evaluó la eficacia y la seguridad de fremanezumab en un total de 838 pacientes con migraña episódica y crónica con una respuesta inadecuada documentada a entre dos y cuatro grupos de medicamentos previos para la prevención de la migraña en un estudio aleatorizado (estudio 4), compuesto por un periodo de tratamiento doble ciego y controlado con placebo de 12 semanas de duración seguido de un periodo abierto de 12 semanas de duración. La variable principal de la eficacia fue la variación media con respecto al inicio del estudio en el promedio de días con migraña al mes durante el periodo de tratamiento doble ciego de 12 semanas de duración. Las variables secundarias fundamentales fueron la consecución de una reducción de al menos el 50 % con respecto al inicio del estudio en el número de días con migraña al mes, la variación media con respecto al inicio del estudio en el promedio de días con cefalea al mes de intensidad al menos moderada y la variación con respecto al inicio del estudio en el promedio de días de uso al mes de medicamentos para la cefalea aguda. Tanto la pauta posológica mensual como la pauta posológica trimestral de fremanezumab demostraron una mejoría estadísticamente significativa y clínicamente importante con respecto al inicio del estudio en comparación con el placebo en las variables fundamentales. Por tanto, los resultados del estudio 4 son coherentes con los hallazgos principales de los estudios previos de eficacia y, además, demuestran la eficacia en la migraña difícil de tratar, incluida una reducción de los días con migraña al mes (DMM) de $-3,7$ (IC del 95 %: $-4,38$, $-3,05$) con fremanezumab cada tres meses y $-4,1$ (IC del 95 %: $-4,73$, $-3,41$) con fremanezumab una vez al mes en comparación con $-0,6$ (IC del 95 %: $-1,25$, $0,07$) en los pacientes tratados con placebo. El 34 % de los pacientes tratados con fremanezumab cada tres meses y el 34 % de los pacientes tratados con fremanezumab una vez al mes alcanzaron una reducción de al menos el 50 % de los DMM, en comparación con el 9 % en los pacientes tratados con placebo ($p < 0,0001$) durante el periodo de tratamiento de 12 semanas. El efecto también se produjo ya desde el primer mes y se mantuvo durante el periodo de tratamiento (ver Figura 3). No se observaron signos relacionados con la seguridad durante el periodo de tratamiento de 6 meses. **Figura 3: Variación media con respecto al inicio del estudio en el número promedio de días con migraña al mes en el estudio 4**



Media al inicio del estudio (número promedio de días con migraña al mes): placebo, 14,4; AJOVY trimestral, 14,1; AJOVY mensual, 14,1.

Población pediátrica La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con AJOVY en uno o más grupos de la población pediátrica en la prevención de las cefaleas migrañosas (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). **5.2 Propiedades farmacocinéticas**
Absorción Después de administraciones únicas por vía subcutánea de 225 mg y 675 mg de fremanezumab, la mediana del tiempo transcurrido hasta la concentración máxima (t_{max}) en sujetos sanos fue de 5 a 7 días. La biodisponibilidad absoluta de fremanezumab tras la administración por vía subcutánea de 225 mg y 900 mg en sujetos sanos fue de aproximadamente el 55 % (\pm DE del 23 %) al 66 % (\pm DE del 26 %). Se observó proporcionalidad de dosis, basada en la farmacocinética poblacional, entre las dosis de 225 mg y 675 mg. El equilibrio estacionario se alcanzó después de aproximadamente 168 días (unos 6 meses) con las pautas posológicas de 225 mg una vez al mes y 675 mg cada tres meses. La mediana del índice de acumulación, basada en las pautas posológicas de una vez al mes y una vez cada tres meses, es de aproximadamente 2,4 y 1,2, respectivamente. **Distribución** Asumiendo que la biodisponibilidad del 66 % (\pm DE del 26 %) estimada a partir de modelos sea aplicable a la población de pacientes, el volumen de distribución en un paciente típico es de 3,6 l (CV 35,1 %) tras la administración por vía subcutánea de 225 mg, 675 mg y 900 mg de fremanezumab. **Biotransformación** Al igual que otros anticuerpos monoclonales, se espera que fremanezumab se degrade por proteólisis en péptidos pequeños y aminoácidos. **Eliminación** Asumiendo que la biodisponibilidad del 66 % (\pm DE del 26 %) estimada a partir de modelos sea aplicable a la población de pacientes, el aclaramiento central en un paciente típico es de 0,09 l/día (CV 23,4 %) tras la administración por vía subcutánea de 225 mg, 675 mg y 900 mg de fremanezumab. Los péptidos pequeños y los aminoácidos formados pueden reutilizarse en el organismo para la síntesis de *novos* de proteínas o excretarse por los riñones. Fremanezumab tiene una semivida estimada de 30 días. **Poblaciones especiales**
Se realizó un análisis de farmacocinética poblacional que estudió la edad, la raza, el sexo y el peso con los datos de 2.546 sujetos. Se prevé una exposición aproximadamente dos veces mayor en el cuartil de peso corporal más bajo (de 43,5 kg a 60,5 kg) en comparación con el cuartil de peso corporal más alto (de 84,4 kg a 131,8 kg). Sin embargo, no se observó un efecto del peso corporal en la eficacia clínica según los análisis de exposición respuesta en pacientes con migraña episódica y crónica. No es necesario ajustar la dosis de fremanezumab. No se dispone de datos sobre la relación exposición eficacia en sujetos con peso corporal > 132 kg. **Insuficiencia renal o hepática** Dado que se desconoce que los anticuerpos monoclonales se eliminen por vía renal o se metabolizan en el hígado, no se prevé que la insuficiencia renal y hepática afecte a la farmacocinética de fremanezumab. No se ha estudiado a pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²). El análisis de farmacocinética poblacional de los datos integrados de los estudios clínicos con AJOVY no reveló una diferencia en la farmacocinética de fremanezumab entre los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada o insuficiencia hepática y los pacientes que tenían una función renal o hepática normal (ver sección 4.2). **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad** Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Debido a que fremanezumab es un anticuerpo monoclonal, no se han realizado estudios de genotoxicidad o carcinogenicidad. **6. DATOS FARMACÉUTICOS**
6.1 Lista de excipientes L-histidina, Hidrocloruro de L-histidina monohidrato, Sacarosa, Ácido etilendiaminotetracético (EDTA) de disodio dihidrato, Polisorbato 80 (E 433), Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Periodo de validez**
Jeringa precargada 3 años **Pluma precargada** 2 años **6.4 Precauciones especiales de conservación** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar la(s) jeringa(s) precargada(s) o la(s) pluma(s) precargada(s) en el embalaje exterior para protegerlas de la luz. AJOVY puede conservarse sin refrigerar durante un máximo de 7 días a una temperatura de hasta 30 °C. AJOVY se debe desechar si ha permanecido más de 7 días fuera de la nevera. Una vez conservado a temperatura ambiente, no vuelva a introducirlo en la nevera. **6.5 Naturaleza y contenido del envase**
Jeringa precargada 1,5 ml de solución en una jeringa de vidrio de tipo I de 2,25 ml con tapón del émbolo (caucho de bromobutilo) y aguja. Tamaños de envases de 1 o 3 jeringas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **Pluma precargada** Pluma precargada con 1,5 ml de solución en una jeringa de vidrio de tipo I de 2,25 ml con tapón del émbolo (caucho de bromobutilo) y aguja. Tamaños de envases de 1 o 3 plumas precargadas. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**
Instrucciones de uso Deben seguirse paso a paso y cuidadosamente las instrucciones de uso pormenorizadas que se incluyen al final del prospecto. La jeringa precargada y la pluma precargada son para un solo uso. AJOVY no debe usarse si la solución está turbia, ha cambiado de color o contiene partículas. AJOVY no debe usarse si se ha congelado la solución. No se debe agitar la jeringa precargada ni la pluma precargada. **Eliminación** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** TEVA GmbH Graf Arco Str. 3 89079 Ulm Alemania **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
Jeringa precargada EU/1/19/1358/001 – 1 jeringa precargada EU/1/19/1358/002 – 3 jeringas precargadas **Pluma precargada** EU/1/19/1358/003 – 1 pluma precargada EU/1/19/1358/004 – 3 plumas precargadas **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 28/marzo/2019 **10. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN** Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Financiado por la Seguridad Social. **11. PRECIOS**
AJOVY 225 mg solución inyectable en jeringa precargada - 1 jeringa precargada de 1,5 ml – PVP/IVA 570,87€. AJOVY 225 mg solución inyectable en jeringa precargada - 3 jeringas precargadas de 1,5 ml – PVP/IVA 1.611,91€. AJOVY 225 mg solución inyectable en pluma precargada – 1 pluma precargada - PVP/IVA 570,87€. AJOVY 225 mg solución inyectable en pluma precargada – 3 plumas precargadas - PVP/IVA 1.611,91 €. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.