

Dirección

David Ezpeleta

Colaboradores de este número

Jesús Porta
Sara Banda
Paloma Menéndez-Valladares
Elena Muiño
Elena Arce
Ana Domínguez-Mayoral
Flora Sánchez
Juan M.ª Borreguero
Enrique Montero
Pablo Duque
Soledad Pérez-Sánchez
Irene Alonso
Dominique Hervé
Sonia Reyes
Jabouley Aude
Carla Machado
Hugues Chabriat
Juan J. Ríos
Marina Alonso-Riaño
Ana Trujillo
Manoelle Kossorotoff
Elisabeth Tournier-Lasserre
Joan Montaner
Adrián Valls-Carbó
José M.ª García-Alberca
Saul Martínez-Horta
Luis Querol

Síguenos en X
@RKranion



Editorial

Disfruta, es neurología

Jesús Porta

89

Artículos de revisión

Estudios genéticos en pacientes y familias con sospecha de enfermedades neurovasculares hereditarias

Sara Banda, Paloma Menéndez-Valladares, Elena Muiño, Elena Arce, Ana Domínguez-Mayoral, Flora Sánchez, Juan M.ª Borreguero, Enrique Montero, Pablo Duque, Soledad Pérez-Sánchez, Irene Alonso, Dominique Hervé, Sonia Reyes, Jabouley Aude, Carla Machado, Hugues Chabriat, Juan J. Ríos, Marina Alonso-Riaño, Ana Trujillo, Manoelle Kossorotoff, Elisabeth Tournier-Lasserre y Joan Montaner

91

Adhesión terapéutica en neurología

Adrián Valls-Carbó

101

Uso de fármacos antidepresivos en neurología

José M.ª García-Alberca

108

Neuropsicología de la percepción humana del tiempo

Saul Martínez-Horta

116

Neurohumanidades

La Medicina atrapada por las palabras: de una Neurología basada en criterios a otra basada en biomarcadores

Luis Querol

122





Memantina

Nabila

10 y 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG
10 mg/ml solución oral EFG

Guidemos juntos de sus
RECUERDOS



Indicada en el tratamiento de
pacientes con enfermedad de
Alzheimer de moderada a grave.¹⁻³

Fabricado en la
Unión Europea



Acceso a Fichas Técnicas

 **Exeltis**
Rethinking healthcare

1. Ficha técnica Nabila 10 y 20 mg comprimidos recubiertos. <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html> (fecha de acceso: marzo 2023). 2. Ficha técnica Nabila 10 mg/ml solución oral. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83051/FT_83051.html (fecha de acceso: marzo 2023). 3. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, et al. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007; 24 (1): 20-27.



COMPRIMIDO

osmótico de valor¹⁻³



En depresión mayor^{1,2}



Trastornos de ansiedad²



Trastornos de pánico²

Presentaciones de 75 mg, 150 mg, 225 mg y **300 mg**^{1,2}



1. Ficha técnica Venlabrain Retard 300 mg. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. [Fecha de acceso Julio 2023].
2. Ficha técnica Venlabrain Retard 75 mg, 150 mg, 225 mg. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. [Fecha de acceso Julio 2023].
3. Prasoon P, et al. Push-Pull Osmotic Tablets - An Overview with Its Commercial Significance. RJPBCS. 2014;5(3):12-25.

¿Te gusta la **RAPIDEZ?**

VersaFilm™
rizaport rizatriptán®
10 mg películas bucodispersables EFG



Rizatriptán en película fina mucoadhesiva que se absorbe rápida y completamente¹⁻³



CN: 723910.9



Acceso a Ficha Técnica

Fabricado en la Unión Europea

*Rizaport: primer y único rizatriptán en película fina mucoadhesiva autorizado para la comercialización en España.²

1. Intel Genx 2017. Disponible en: <https://www.intelgenx.com/newsrooms/newsrooms1/12-2017/386-itelgenx-to-regain-exclusive-worldwide-rights-to-developandcommercialize-rizaport-r.html>. Acceso: marzo 2023. 2. Ficha técnica Rizaport. 2021. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83547/FT_83547.html (fecha de acceso: marzo 2023). 3. Intel Genx 2012. Disponible en: <https://www.intelgenx.com/newsrooms/newsrooms1/17-2012/111-in-telgenx-achieves-positive-pivotal-study-results-for-bioequivalent-anti-migraine-versafilm-formulation-of-maxalt-mlt.html>. Acceso: marzo 2023.

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

© 2023 P. Permanyer
Mallorca, 310
08037 Barcelona, España
permanyer@permanyer.com



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)

ISSN: 1577-8843
Dep. Legal: B-27.045-2001
Ref.: 7597BM222

Soporte válido

Comunicado al Departament de Salut (Gran Vía) de la Generalitat de Catalunya: n.º 9015-2062756/2023 – 14-09-2023

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.

Kranion es una revista *open access* con licencia *Creative Commons* CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). Las opiniones, resultados y conclusiones son las de los autores. El editor y la editorial no son responsables de los contenidos publicados en la revista.



Disfruta, es neurología

Enjoy, it's neurology

Jesús Porta

Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, España

Cuando pienso en la neurología, en mi cerebro aparece un «significado» que es «armonía». Acercándome a la cama de la persona enferma, escuchando cómo habla, haciéndole repetir y apenas formulando un par de preguntas, veía las descripciones de Broca, Wernicke, la importancia del tálamo y de los ganglios de la base, o recordaba la gramática transformativa y a Noam Chomsky en sus comienzos. Con los objetos que llevaba en los bolsillos de la bata era capaz de «ver» el sistema nervioso y decidir dónde estaba la lesión. O tocar la salida del nasal externo, el lagrimal o la tróclea del oblicuo mayor para reproducir el dolor que padece el paciente. Con sencillas tareas evaluábamos las funciones cognitivas, la abstracción, el juicio y el raciocinio, las praxias, etc. Después, la tarea de armonizar los hallazgos y plantear el diagnóstico sindrómico, topográfico y armar un coherente diagnóstico diferencial que nos permitía pedir las pruebas adecuadas en cada el caso. El método clínico neurológico es, sin duda, una de las aproximaciones más complejas que hay en la medicina. El arte de hacer neurología sigue pivotando en la semiología, fundamental en la evaluación de los pacientes.

Mirar y observar el cerebro en la pantalla, ver dónde están las lesiones y planear la mejor forma de ayudar a la persona que nos confía su salud. Llevamos muchos años pudiendo ver el cerebro, muchos nacimos cuando ya era posible. Un paso más en el conocimiento de las enfermedades, objetivar la actividad de una esclerosis múltiple o localizar la lesión que puede producir las crisis de un paciente epiléptico y plantear una cirugía. Decisiones clínicas importantes que hemos normalizado. Con la neuroimagen funcional comenzamos a ver más allá del método clásico lesional, interpretamos una diasquisis, vemos cómo el hipotálamo se ilumina en una crisis de migraña o los distintos tipos de afasias progresivas primarias. La tractografía nos permite programar la intervención de los tumores cerebrales, ahondar más en el estudio de la sustancia blanca o ver la diana de los electrodos o del HIFU.

Hubo un tiempo no tan lejano donde los ictus no tenían más posibilidad de recuperación que la producida por la «fibrinólisis fisiológica». El ictus es la primera causa de fallecimiento en las mujeres y la primera causa de discapacidad en España. Las unidades y el código ictus han sido uno de los avances más importantes de la medicina en los últimos años. Ahora podemos cambiar la evolución de esta enfermedad y de la persona para que pueda incorporarse a una vida normal: es para sentirse orgullosos. Además, la vertebración de las unidades en nuestro país se ha realizado en poco tiempo gracias a la lucha de muchos neurólogos.

Autor de correspondencia:

Jesús Porta

E-mail: jporta@yahoo.com

Fecha de recepción: 14/07/2023

Fecha de aceptación: 21/07/2023

DOI: 10.24875/KRANION.M23000062

Disponible en internet: 21-09-2023

Kranion. 2023;18:89-90

www.kranion.es

Las bases fisiopatológicas y los avances tecnológicos nos han traído nuevas herramientas: estimuladores, HIFU, *gamma knife*, etc. La estimulación cerebral profunda, nacida en 1987, ha ido evolucionando y permite mejorar claramente la calidad de vida de nuestros pacientes con enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurológicas. Los HIFU están mejorando claramente el temblor esencial con una corta sesión, pero con un extenso trabajo previo multidisciplinario. Nuevos horizontes se abren con la neuromodulación y la nueva terapia lesional.

En las clases de infecciosas se hablaba de parásitos, hongos, bacterias, virus y virus lentos. Entonces, Prusiner plantea que la causa de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es el prion, una proteína que se pliega en beta plano y nos «infecta», naciendo así una nueva manera de entender esta y otras enfermedades neurológicas y una vía de estudio para intentar frenarlas.

El avance en el conocimiento de la genética no solo posibilita el diagnóstico del CANVAS (*cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia síndrome*) o las SCA (*spinocerebellar ataxias*), sino que ha sido el origen de nuevos tratamientos. Poder reemplazar el gen *SMN1* con vectores virales o modificar el empalme de *SMN2* ha cambiado el pronóstico de los pacientes con atrofia muscular espinal. Conocer la disfunción de la ND4 en la LOHN (*Leber hereditary optic neuropathy*) permite infectar las células desde el humor vítreo y que se sintetice la proteína y actúe en la mitocondria mejorando el pronóstico de los pacientes.

Con la inmunología moderna entendemos de una manera diferente la fisiopatología de las enfermedades autoinmunes neurológicas, describimos nuevas entidades, conocemos mejor su pronóstico y planteamos nuevos tratamientos con anticuerpos monoclonales contra dianas específicas. La descripción de los síndromes paraneoplásicos y las encefalopatías autoinmunes no solo ha permitido el diagnóstico y tratamiento de pacientes que antes se catalogaban como idiopáticos, sino que nos ha permitido entender el funcionamiento del cerebro y las manifestaciones de estos cuadros de una forma completamente nueva. La diversidad sintomática de estos procesos (trastornos del movimiento y del sueño, sus manifestaciones cognitivas y psiquiátricas) obligan a la necesidad de tener un conocimiento más amplio y razonado. Entidades como la encefalopatía por anticuerpos anti-NMDA no solo nos sorprendió a los neurólogos, sino que ha sido motivo de libros y una película dirigida al público general (*Brain on Fire*).

La búsqueda, el diseño y el descubrimiento de nuevos marcadores de las enfermedades nos permite un diagnóstico más preciso y adecuado. Alguno de ellos, como el CGRP (*calcitonin gene-related peptide*), ha sido la base para el posterior diseño de tratamientos con anticuerpos monoclonales frente a la migraña. Y posiblemente, en un futuro cercano, gracias a este enfoque biológico podrá modificarse la evolución natural de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas.

La creación de unidades monográficas ha permitido el avance de los métodos diagnósticos y terapéuticos. La necesidad de evaluar a los paciente con epilepsia adecuadamente y disponer de vídeo-EEG, las unidades especializadas en la aplicación de toxina botulínica para pacientes con distonía o espasticidad, o las unidades de cefaleas, que posibilitan un tratamiento integral de la persona, la realización de bloqueos anestésicos, el tratamiento con toxina botulínica y la posibilidad de administrar tratamientos endovenosos, mejoran sin lugar a dudas el manejo de los pacientes y su satisfacción con la asistencia recibida, pero además permiten la creación de estructuras multidisciplinarias donde el papel de la enfermería neurológica tiene una creciente relevancia.

La neurología es una especialidad médica en la que, usando el método clínico, somos capaces de ver y entender cómo funciona el cerebro humano, de mirar más allá y comprender la fisiopatología de las enfermedades, de diagnosticar cuadros clínicos que no conocemos o que todavía no se han descrito. En los últimos años hemos crecido de tal manera que es raro un año donde no se publiquen nuevas enfermedades, tratamientos, aspectos genéticos, marcadores en suero, en líquido cefalorraquídeo o de imagen, disfunciones proteicas, alteraciones en la neuroimagen funcional y un largo etcétera de novedades clave que están redefiniendo y evolucionado la forma de entender nuestra hermosa especialidad.

Emociona echar la vista atrás y repasar someramente lo vivido en las últimas tres décadas, pero lo que viene va a ser apasionante.

Disfruta, es neurología.



Estudios genéticos en pacientes y familias con sospecha de enfermedades neurovasculares hereditarias

Genetic studies in patients and families suspected of hereditary neurovascular diseases

Sara Banda^{1,2*}, Paloma Menéndez-Valladares^{1,2,3*}, Elena Muíño⁴, Elena Arce⁵, Ana Domínguez-Mayoral^{1,2**}, Flora Sánchez³, Juan M.^a Borreguero³, Enrique Montero⁶, Pablo Duque⁶, Soledad Pérez-Sánchez^{1,2}, Irene Alonso⁷, Dominique Hervé⁸, Sonia Reyes⁹, Jabouley Aude⁹, Carla Machado⁹, Hugues Chabriat⁸, Juan J. Ríos¹⁰, Marina Alonso-Riaño¹¹, Ana Trujillo¹², Manoelle Kossorotoff¹³, Elisabeth Tournier-Lasserre¹⁴ y Joan Montaner^{1,2}

¹Servicio de Neurología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España; ²Instituto de Biomedicina de Sevilla, Sevilla, España; ³Servicio de Bioquímica Clínica, Laboratorio de Genética y Biología Molecular, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España; ⁴Grupo de Farmacogenética y Genética Neurovascular, Institut Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España; ⁵Servicio de Neuropediatría, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España; ⁶neuro, Redes de Centros de Atención al Neurodesarrollo y Neurorehabilitación, Sevilla, España; ⁷Neuropediatría, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España; ⁸Servicio de Neurología, CERVCO - Centro de Referencia Nacional de Enfermedades Neurovasculares y Oculares Minoritarias, Hospital Lariboisière, París, Francia; ⁹Servicio de Neuropsicología, CERVCO - Centro de Referencia Nacional de Enfermedades Neurovasculares y Oculares Minoritarias, Hospital Lariboisière, París, Francia; ¹⁰Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España; ¹¹Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España; ¹²Servicio de Anestesiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España; ¹³Servicio de Neuropediatría, Hôpital Necker, Unidad de Referencia Nacional de Ictus Pediátrico, París, Francia; ¹⁴Hôpital Saint Louis AP-HP, Laboratorio de Referencia Nacional de Neurogenética Vascular, París, Francia

* Primera autoría compartida.

Resumen

Introducción: Las enfermedades neurovasculares minoritarias como CADASIL, cavernomatosis múltiple familiar o arteriopatía de moyamoya requieren un abordaje diagnóstico multidisciplinario que incluya un panel genético. **Métodos:** Se ha realizado una revisión sistemática según la metodología PRISMA. Se ha tomado como referencia el protocolo diagnóstico empleado en la unidad de referencia CERVCO de París. **Resultados:** Se recomienda incluir los siguientes genes dentro del panel de enfermedad de pequeño vaso cerebral: *NOTCH3*, *COL4A1*, *COL4A2*, *GLA*, *HTRA1*, *APP*, *TREX1* y *LAMB1*. En la cavernomatosis múltiple familiar se

** Autora de correspondencia:
Ana Domínguez-Mayoral
E-mail: anadmayoral@gmail.com

Fecha de recepción: 21-06-2023
Fecha de aceptación: 28-06-2023
DOI: 10.24875/KRANION.M23000059

Disponible en internet: 21-09-2023
Kranion. 2023;18:91-100
www.kranion.es

propone estudiar los genes *KRIT1*, *CCM2* y *PDCD10*. Para el abordaje de la arteriopatía de moyamoya, los genes más interesantes serían: *RNF123*, *BRCC3*, *MTCP1*, *GUCY1A3*, *ACTA2*, *SAMHD1*, *NOS3*, *CBL*, *DIAPH1* y *ANO1*. Si existen disecciones habría que incluir las colagenopatías en el diagnóstico diferencial. **Conclusiones:** Los paneles de exomas clínicos constituyen una herramienta diagnóstica fundamental en las enfermedades neurovasculares genéticas.

Palabras clave: Enfermedades cerebrales de pequeño vaso cerebral. CADASIL. Enfermedad de moyamoya. Cavernomatosis múltiple familiar. Estudios genéticos.

Abstract

Introduction: *Minority neurovascular diseases such as CADASIL, familial cerebral cavernous malformations or moyamoya arteriopathy need a multidisciplinary diagnosis approach which includes a genetic panel.* **Methods:** *A systematic review was performed according to the PRISMA methodology. The diagnostic approach used in the CERVCO reference unit in Paris was taken as a reference.* **Results:** *The following genes are recommended to be included in the brain small vessel disease panel: NOTCH3, COL4A1, COL4A2, GLA, HTRA1, APP, TREX1, and LAMB1. The proposed genes in familial cerebral cavernous malformations are KRIT-1, CCM2, and PDCD10. Regarding moyamoya arteriopathy approach, the most interesting genes would be RNF123, BRCC3, MTCP1, GUCY1A3, ACTA2, SAMHD1, NOS3, CBL, DIAPH1, and ANO1.* **Conclusions:** *Clinical exome panels are one of the most important diagnostic tools of genetic neurovascular diseases.*

Keywords: *Brain small vessel diseases. CADASIL. Moyamoya disease. Familial cerebral cavernous malformations. Genetic tests.*

¿CUÁL ES EL INTERÉS DE ESTA REVISIÓN Y QUÉ METODOLOGÍA SE HA SEGUIDO?

Cada año, catorce millones de personas en el mundo sufren su primer ictus¹. El ictus representa la segunda causa global de mortalidad y discapacidad, solo por debajo de la cardiopatía isquémica¹.

Entre los factores de riesgo (modificables) de ictus isquémico se encuentran: hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, obesidad, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño y cardiopatías². Algunos de los marcadores de riesgo (no modificables) serían: raza, sexo y factores genéticos².

Las patologías neurovasculares genéticas pueden representar hasta el 5% del total de ictus. La enfermedad neurovascular monogénica más frecuente es el CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*)³. Recientemente se ha publicado un trabajo que describe una posible predisposición genética para apnea obstructiva del sueño en una familia con CADASIL⁴, lo que refleja que se trata de un tema candente.

Otra de las patologías neurovasculares genéticas es la cavernomatosis múltiple familiar (CMF). Aunque los estudios epidemiológicos son escasos, se establece que la prevalencia de la cavernomatosis (uniendo casos familiares y esporádicos) en la población general puede llegar al 0,5%⁵. Sin embargo, más de la mitad de los casos de cavernomatosis son esporádicos, por lo que la CMF se considera una enfermedad rara.

La tercera patología neurovascular genética es la menos prevalente. Se trata de la arteriopatía de moyamoya

(AMM). En Japón, la incidencia anual de la AMM es de 0,94 por 100.000 a partir de 2002⁶.

El interés de esta revisión reside en la actualización de las evidencias sobre el diagnóstico genético de patologías neurovasculares minoritarias en la práctica clínica habitual.

Se ha seguido la metodología PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*)⁷. Los criterios de inclusión fueron: a) publicación entre 2000 and 2023; b) estudios empíricos; c) escritos en español, inglés o francés, y d) publicados en revistas académicas de revisión por pares.

Se ha tomado como referencia el abordaje diagnóstico empleado en el centro de referencia de enfermedades neurovasculares minoritarias de París CERVCO (<https://www.cervco.fr>). Se han considerado también los protocolos publicados sobre ictus pediátrico, AMM y Fabry de la UPRA (Unidad y Procedimientos de Referencia de Andalucía) de enfermedades neurovasculares minoritarias del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla (<https://ictus-andalucia.com/protocolos/sevilla-macarena/>).

¿CUÁLES SON LAS ENFERMEDADES NEUROVASCULARES GENÉTICAS?

Enfermedades de pequeño vaso cerebral

La enfermedad de pequeño vaso cerebral (EPVC) es una patología que afecta a las arteriolas, capilares y vénulas del cerebro; es el trastorno neurológico más prevalente⁸. La EPVC es la causa de casi una cuarta parte de los ictus isquémicos, la mayoría de los ictus hemorrágicos

y la causa más frecuente de demencia junto con la enfermedad de Alzheimer⁸. Los hallazgos de resonancia magnética (RM) encontrados en esta patología son: pequeños infartos subcorticales, hiperintensidades de sustancia blanca, espacios perivasculares dilatados, micro-sangrados y/o atrofia cerebral.

La causa de EPVC genética más frecuente es el CADASIL. Este acrónimo fue acuñado por un grupo de neurólogos del Hospital Lariboisière de París. Se trata de una arteriopatía sistémica de causa no aterosclerótica ni amiloidea. Tiene una herencia autosómica dominante (AD), aunque también puede presentarse de forma esporádica por mutaciones *de novo*³.

El *gold standard* para el diagnóstico de la EPVC es el análisis genético, con un 100% de especificidad y una sensibilidad de casi el 100%. Para la interpretación de variantes de significado clínico incierto en *NOTCH3*, el estudio por microscopía electrónica de biopsias de piel puede ayudar a su reclasificación¹. En estos casos podríamos encontrar depósitos granulares osmiófilos (GOM, *Granular Osmiophilic Material*), que se consideran patognomónicos de CADASIL¹.

Cavernomatosis múltiple familiar

Los cavernomas son malformaciones vasculares de bajo flujo que se localizan a nivel de los capilares y contienen estructuras endoteliales. Se localizan principalmente en el sistema nervioso central (cerebro y médula), pero también se han descrito a nivel ocular o hepático. Los cavernomas pueden ocurrir de forma esporádica (a veces tras radioterapia craneal) o familiar. El diagnóstico de CMF se basa en los datos clínicos (árbol genealógico, ausencia de radioterapia craneal previa y clínica compatible) y radiológicos (suele haber más de dos cavernomas). El diagnóstico de confirmación radiológica se realiza mediante RM, puesto que la tomografía computarizada detecta menos del 50% de los cavernomas. En RM se definen como lesiones con aspecto en «palomita de maíz» que puede mostrar calcificaciones y efecto *blooming* (mayor hipointensidad en secuencia T2 gradiente)⁵. Se puede diagnosticar la enfermedad en ausencia de antecedentes familiares si un paciente presenta múltiples cavernomas. El patrón de herencia de la enfermedad es AD.

Arteriopatía de moyamoya

La AMM es una arteriopatía crónica, esteno-oclusiva, no aterosclerótica ni inflamatoria. Esta enfermedad se caracteriza por una estenosis progresiva de la porción terminal de la arteria carótida interna y de las porciones proximales de las arterias cerebral anterior y media. El término «moyamoya» significa «volutas de humo» en japonés, haciendo referencia al aspecto arteriográfico típico de la enfermedad⁹. La incidencia de AMM en Europa es de aproximadamente una décima parte de la

observada en Japón. La incidencia alcanza su máximo en dos grupos de edad: un pico máximo en niños de cinco años y un segundo pico menor en adultos de 40⁹.

Actualmente, los criterios vigentes son los del Comité de investigación de las oclusiones espontáneas del polígono de Willis del Ministerio de Salud de Japón (*Research Committee*). En dichas guías se establece que la prueba *gold standard* para el diagnóstico es la arteriografía. Sin embargo, el diagnóstico ya puede realizarse hoy en día mediante RM y angio-RM cerebral. Independientemente de la técnica empleada, los criterios diagnósticos de AMM son los siguientes:

- Estenosis de la porción terminal de la arteria carótida interna (habitualmente distal a la oftálmica) y/o A1 o M1.
- Visualización de una red vascular anormal tipo moyamoya (con apariencia en «volutas de humo») en la proximidad de lesiones esteno-oclusivas. El diagnóstico de AMM será definitivo si los hallazgos anteriores son bilaterales. Si solo se detectan los mismos datos, pero a nivel unilateral, se habla de AMM probable.

Se distinguen dos formas de AMM: la enfermedad (variante idiopática) y el síndrome (secundario a otras patologías genéticas, infecciosas o autoinmunes).

¿CÓMO PODEMOS HACER UN ÁRBOL GENEALÓGICO?

Deben recogerse tres generaciones, incluyendo al paciente índice que estemos estudiando. Se recomienda evitar preguntas abiertas como: «¿alguna enfermedad en la familia?». Es más efectivo ir preguntando por las enfermedades de cada miembro de la familia, haciendo especial hincapié en las neurológicas (ictus, migraña, demencia, epilepsia), renales (diálisis) y cardiopatías. Es recomendable anotar la edad a la que cada miembro de la familia comenzó con ictus o demencia y si tenían factores de riesgo vascular. Un dato relevante es averiguar si existe consanguinidad en la familia o si ambos progenitores son del mismo pueblo.

Es muy revelador poder acceder a la historia clínica y la neuroimagen de los familiares afectados, siempre que estos nos concedan permiso para ello.

Lo ideal sería poder disponer de herramientas y tiempo para dibujar o hacer digitalmente árboles genealógicos en consulta. En la práctica, lo más rentable es dejar escritos los antecedentes familiares en la historia para averiguar posteriormente el patrón de herencia.

¿CÓMO PODEMOS AVERIGUAR EL PATRÓN DE HERENCIA?

El patrón de herencia va a definir la forma en que los alelos portadores de mutaciones se segregan en la descendencia y también puede determinar la presentación de manifestaciones clínicas. Las enfermedades neurovasculares

hereditarias son principalmente monogénicas, siguen un patrón de herencia mendeliano, afectando a un único gen¹⁰.

Centrándonos en la herencia monogénica se incluyen dos tipos de mecanismos de transmisión: ligado al sexo y autosómica (no ligado al sexo). En la herencia ligada al sexo existe más riesgo en hombres o mujeres según el cromosoma mutado, mientras que en la autosómica se afectan por igual. Dentro de la herencia no ligada al sexo, se distingue la AD y la recesiva (AR).

La herencia AD se describe en patologías que se explicarán posteriormente como CADASIL tipo I y II, CARASIL, mutaciones de COL4A y CMF. En la enfermedad de moyamoya, la herencia AD es la sugerida por algunos autores, aunque se desconoce todavía si pueden existir otros patrones. En este tipo de herencia AD, la presencia de una sola copia del gen mutado es suficiente para que se desarrolle la enfermedad. La presencia de individuos afectados en distintas generaciones nos puede orientar hacia un patrón dominante (transmisión vertical). Además, suele haber un solo progenitor afectado. Es importante considerar la posibilidad de que sea un caso *de novo*, en el que el probando no ha heredado la mutación de los progenitores, pero puede transmitirla a sus descendientes¹¹. El riesgo de que un enfermo transmita la enfermedad a la descendencia es del 50%. Si consideramos el caso de un padre afectado (Aa) y una madre sana (aa), los cuatro posibles cruces proporcionarían la mitad de hijos afectados (Aa, Aa) y la mitad de hijos sanos (aa, aa). En este tipo de herencia AD es importante considerar la penetrancia (porcentaje de individuos que heredan la mutación y presentan el fenotipo esperado) y la expresividad (grado de afectación de la enfermedad en cada individuo portador de la mutación). Una penetrancia incompleta hará que no todos los portadores de la variante patógena expresen los signos o síntomas de la enfermedad¹².

La herencia AR está presente en CARASIL. En este tipo de herencia, los individuos que manifiestan la enfermedad tienen ambos alelos mutados, siendo descendientes de progenitores portadores sanos. La transmisión es horizontal, como se ve reflejado en el árbol genealógico de estas familias: los progenitores no están afectados, son individuos aparentemente sanos portadores de la mutación. Por ello hay generaciones sin pacientes afectados. La presencia de consanguinidad puede alertarnos sobre el tipo de herencia AR, por lo que es importante preguntarlo. En caso de que ambos progenitores sean portadores de una enfermedad con herencia AR, el riesgo de transmisión a la descendencia es del 25%. Si un progenitor está afectado y el otro es sano, no habrá ningún hijo afectado, pero serán todos portadores de la mutación.

La herencia ligada al sexo puede estar en relación con los cromosomas X o Y. En neurovascular, solo se ha descrito la herencia ligada al cromosoma X en la enfermedad de Fabry. En estos casos, todos los varones portadores de la mutación presentarán la enfermedad, mientras que las mujeres serán portadoras y, por término

general, no suelen tener manifestaciones clínicas o estas son más leves. El riesgo de transmitir la enfermedad siendo la madre portadora es del 50% para los hijos varones. En la transmisión materna, ninguna de las hijas estará enferma (el 50% serán portadoras). En caso de transmisión vía paterna, las hijas serán todas portadoras de la mutación, pero no se transmitirá la enfermedad a ningún varón.

Es importante resaltar que la ausencia de antecedentes familiares no debe hacernos descartar el diagnóstico de enfermedades neurovasculares hereditarias. Esto se debe a que pueden existir individuos afectados que no hayan sido estudiados o tengan un diagnóstico erróneo¹³. Además, hay que considerar que también se han descrito mutaciones *de novo*, especialmente en el CADASIL^{14,15}.

¿CUÁNDO DEBEMOS PEDIR UN ESTUDIO GENÉTICO EN PACIENTES CON SOSPECHA DE ENFERMEDADES NEUROVASCULARES GENÉTICAS?

No existen evidencias claras ni guías de actuación sobre las indicaciones de estudios genéticos en neurovascular. Por ello, nos basaremos en los escasos estudios realizados¹⁶ y en las recomendaciones de práctica clínica habitual de los centros europeos de referencia para estas patologías (especialmente el CERVCO de París). Como pauta general para todas las patologías neurovasculares, se recomienda partir de una historia clínica detallada con árbol genealógico y una RM cerebral que incluya secuencias para detectar microangiomas y angio-RM en caso de AMM. Si nos conceden permiso los allegados del caso índice, también debemos revisar la historia clínica de los familiares que parezcan afectados.

Para las EPVC hereditarias, lo más eficiente sería realizar un panel de exoma clínico dirigido con los genes que comentaremos posteriormente¹⁶. Si existe un fenotipo muy claro, se puede valorar el estudio genético dirigido a una patología concreta (p. ej., en el caso de características típicas de la enfermedad de Fabry). En los pacientes con sospecha de enfermedad de Fabry se recomienda comenzar la aproximación al diagnóstico mediante un análisis de actividad enzimática de alfa-galactosidasa. En el sexo masculino la disminución de la misma actividad enzimática puede ser suficiente para orientar el diagnóstico, si bien se recomienda, en cualquier caso, la confirmación genética. En mujeres con fenotipo clásico o que tengan antecedentes familiares, es necesario realizar estudio genético, además del cribado bioquímico.

Respecto a la CMF, aunque la descripción de las mutaciones implicadas siempre mejoraría el conocimiento de la enfermedad, las restricciones económicas para la realización de los estudios genéticos nos pueden llevar a priorizar esta prueba en situaciones concretas. Por ejemplo, es imprescindible el diagnóstico en presintomáticos para aquellos pacientes que quieran tener hijos

mediante fecundación *in vitro* para evitar la transmisión de la enfermedad. El estudio genético también es útil cuando se plantea el diagnóstico diferencial con otras patologías. Por último, debe valorarse su realización si un paciente lo solicita porque tenga gran incertidumbre diagnóstica y le repercuta negativamente en su salud mental. Por otro lado, para el cribado de pacientes asintomáticos cuyos familiares enfermos no conocen la mutación implicada, la RM cerebral es la técnica más sensible para detectar los cavernomas. Si ya está identificada la mutación en una familia con cavernomatosis, podría emplearse el estudio genético dirigido para el cribado de asintomáticos.

En el caso de AMM, el diagnóstico es radiológico (RM y/o arteriografía). El neurólogo debe filiar si se trata de una forma sindrómica a otras patologías (algunas de ellas pueden ser genéticas) o es la variante idiopática conocida como enfermedad de moyamoya. El panel genético de neurovascular debe plantearse en aquellas formas idiopáticas de la enfermedad en las que existan rasgos dismórficos o antecedentes familiares. Si existe un fenotipo clínico característico de algunas de las enfermedades genéticas que pueden producir una AMM sindrómica, el estudio genético debe ser dirigido a esa entidad concreta. Nos referimos, por ejemplo, a casos de sospecha de neurofibromatosis tipo 1 en los que no se cumplan criterios diagnósticos clínicos¹⁷.

¿SON MÁS EFICIENTES LOS PANELES O LOS ESTUDIOS DIRIGIDOS A UN GEN CONCRETO?

Los estudios genéticos en las enfermedades neurovasculares hereditarias pueden incluir una combinación de pruebas genéticas específicas o pruebas genómicas completas. Si hay antecedentes familiares de una determinada mutación patogénica en un gen, el estudio inicial debe ir dirigido hacia esa mutación concreta. En el caso de una alta sospecha clínica de una determinada patología neurovascular, el análisis debe dirigirse a pruebas de un único gen. Ante un resultado negativo será necesario ampliar el estudio a un panel de genes según la disponibilidad de cada centro, o contactar con centros de referencia en enfermedades neurovasculares hereditarias¹⁸.

El análisis de paneles requiere una estrecha colaboración entre el clínico y el servicio de biología molecular del centro con el fin de determinar los genes que probablemente estén implicados, así como la interpretación de los resultados obtenidos. En una gran parte de los casos no encontraremos la mutación genética responsable de la enfermedad, lo que es importante tener en consideración para evitar falsas expectativas en los pacientes. Asimismo, el hallazgo de variantes de significado clínico incierto debe interpretarse de acuerdo con la evidencia científica actual y considerar una posible reclasificación ante nuevas evidencias.

Ante la presencia de fenotipos indistinguibles de otros trastornos hereditarios con ictus recurrente y/o demencia los estudios deben ir dirigidos a pruebas genómicas completas (secuenciación del exoma, secuenciación del genoma o matriz del exoma). La secuenciación del exoma se ha convertido en una herramienta eficaz para detectar trastornos monogénicos raros. El principal reto ante estos análisis se encuentra en la heterogeneidad de fenotipos y de genotipos de pacientes con historia familiar de ictus, y en la interpretación de las variantes de significado clínico incierto obtenidas¹².

El rendimiento diagnóstico de los estudios genéticos se verá incrementado si se realizan reevaluaciones periódicas de las variantes, así como una continua actualización de los genes incluidos en los paneles. Esto conlleva la inclusión de nuevos genes en un futuro próximo y la eliminación de otros que han demostrado una menor asociación con este tipo de patologías. No es recomendable aplicar paneles demasiado extensos, puesto que incrementan el riesgo de variantes que no son relevantes para el fenotipo de la enfermedad¹⁸.

¿CUÁLES SON LOS GENES MÁS FRECUENTEMENTE AFECTADOS EN CADA GRUPO DE PATOLOGÍAS?

Enfermedad de pequeño vaso cerebral

La distribución del tipo de enfermedad de EPVC varía según la edad. Sin embargo, en términos generales, la causa más frecuente de EPVC de causa genética es el CADASIL, especialmente en adultos.

El acrónimo CADASIL engloba dos variantes de la enfermedad, entre las que la variante tipo I es la más frecuente. Diversos estudios epidemiológicos apuntan a una prevalencia mínima estimada de CADASIL de 1,32-4,1/100.000 individuos, aunque estudios en biobancos han encontrado hasta 3,2-9/1.000 individuos presentan esta mutación característica¹⁹. Las mutaciones patogénicas que dan lugar a CADASIL son claramente estereotipadas, afectando la región que codifica las repeticiones EGF-like del dominio extracelular del receptor del gen *NOTCH3*²⁰. El resultado final es que se produce un número impar de aminoácidos de tipo cisteínas en este dominio del gen *NOTCH3* (cromosoma 19p13.12).

Además de CADASIL, existen otras EPVC que son más raras. En primer lugar, existe un espectro de patologías relacionadas con CADASIL. Nos referimos a CARASIL y CARASAL. Por otro lado, se han descrito otras entidades más inhabituales como las mutaciones de colágeno 4A y APP que detallaremos posteriormente. En la edad pediátrica, se ha descrito que las mutaciones más habituales ocurren a nivel del colágeno 4A. Dentro de este espectro de patologías del colágeno, son más frecuentes las mutaciones en Col1A1.

Cavernomatosis múltiple familiar

Los tres genes clásicos relacionados con la enfermedad son: *KRIT1*, *CCM2* y *PDCD10*. En nuestro medio, el orden de mayor a menor prevalencia de mutaciones es: *KRIT1*, *CCM2* y por último *PDCD10*⁵.

La mayoría de las mutaciones tienen una naturaleza estereotipada porque dan lugar a un codón stop prematuro⁵. Más allá de los tres genes clásicos asociados a la enfermedad, se piensa que puedan existir otras mutaciones todavía desconocidas. Por tanto, pueden existir casos de CMF en los que el estudio es negativo²¹.

Se considera que el punto de corte para considerar una cavernomatosis múltiple como sospechosa de ser familiar es a partir de la segunda malformación vascular. Por tanto, en estos casos, debemos preguntar explícitamente por los antecedentes familiares y descartar otras causas de cavernomatosis adquirida como la radioterapia craneal.

Arteriopatía de moyamoya

La historia familiar de AMM se encuentra presente en un 12% de los pacientes de origen japonés. Algunos casos se describen en relación con otras enfermedades genéticas, como neurofibromatosis tipo 1, síndrome de Down o síndrome de Turner, entre otras²². Se han identificado varios genes implicados, como *RNF213* (17q25.3), *ACTA2* (10q23.31), *GUCY1A3* (4q32.1), *BRCC3/MTCPI* (Xq28) (G17).

RNF213 es el gen más frecuentemente afectado en la AMM. También se ha relacionado con otro tipo de arteriopatías. El análisis de mutaciones en la población japonesa de *RNF213* (ubicado en el cromosoma 17q25) reveló una variante fundadora, p.R4810K (p.Arg4810Lys). Esta mutación estaba presente en el 95% de AMM familiar y en el 73% de casos no familiares. Además, se ha detectado la misma mutación en el 1,4% de los controles²³. Sin embargo, también se observó en el 1-2% de la población general de Asia oriental, lo que indica una baja penetrancia. El patrón de herencia en los casos familiares sigue sin estar claro. Aunque en los pacientes caucásicos con AMM no se ha detectado la misma mutación, otras como la p. D4013N se han encontrado en un 10%²⁴.

¿CUÁLES SON LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS TÍPICAS DE CADA ENFERMEDAD DE PEQUEÑO VASO CEREBRAL?

CADASIL

Actualmente, el catálogo en línea de genes humanos y trastornos genéticos OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) establece dos tipos de CADASIL según el gen mutado.

Tipo I (OMIM 125310, ORPHA 136)

Es la EPVC de la que más estudios se han realizado y de la que se tiene un mayor conocimiento, porque es la más frecuente.

En el apartado diagnóstico, la RM cerebral es un elemento clave para la sospecha diagnóstica. Aunque las lesiones más frecuentes en CADASIL suelen localizarse en los centros semiovais, lo más específico es la afectación de los polos temporales o las cápsulas externas. También pueden aparecer otros datos de EPVC como los espacios perivasculares dilatados, llegando a ser tan abundantes que adquieran la imagen de «estado criboso» (état criblé) en los ganglios basales.

A nivel clínico, los pacientes con esta enfermedad tienen una frecuencia mayor de migraña y trastornos psiquiátricos que la población general. El evento vascular más frecuente es el ictus isquémico. Los ictus hemorrágicos también se han descrito, especialmente en asiáticos, siendo infrecuente en caucásicos. También puede aparecer síndrome pseudobulbar. Respecto a la historia natural de la enfermedad, estos pacientes presentan pequeños infartos cerebrales subcorticales recurrentes con una edad media de inicio a los 47 ± 10 años¹⁶. La demencia ocurre a una edad media de inicio a los 55 ± 10 años¹⁶. La progresión de la enfermedad suele ser generalmente grave.

Tipo II (OMIM 616779, ORPHA 482077)

Se debe a mutaciones en el gen *HTRA1* (*High Temperature Requirement A serine peptidase 1*), que se localiza en el cromosoma 10q26. La proteína que codifica este gen es una serina peptidasa, encargada de inhibir la vía de señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). La prevalencia aún es desconocida, ya que se han publicado pocos casos.

Esta entidad se presenta clínicamente con pequeños infartos subcorticales y demencia. A diferencia del tipo I, el inicio en la variante II suele ser más tardío, en la sexta o séptima décadas de la vida.

En la RM podemos encontrar los hallazgos característicos de una EPVC, pero sin seguir un patrón específico sobre las lesiones de sustancia blanca. En la biopsia de piel no se han evidenciado los depósitos de GOM típicos del CADASIL tipo I. Asimismo, tampoco presentan las manifestaciones extraneurológicas de los pacientes con CARASIL.

CARASIL (OMIM 600142, ORPHA 199354)

Este acrónimo hace referencia a *Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*, ya que se trata de una arteriopatía con infartos pequeños subcorticales de herencia AR.

Se debe a mutaciones en *HTRA1* (cromosoma 10q26.13) y su prevalencia es desconocida. Se caracte-

riza por la presencia de pequeños infartos subcorticales, demencia, alopecia y lumbalgia o espondilosis deformante. El rango de edad de inicio del CARASIL se encuentra entre los 14-44 años.

CARASAL

CARASAL es el acrónimo de *Cathepsin A-Related Arteriopathy with Strokes And Leukoencephalopathy*. El patrón de herencia es AD por mutaciones en el gen *CTSA*. La afectación radiológica más llamativa es la leucoencefalopatía, que suele ser más precoz que las lesiones vasculares y desproporcionada para una clínica menos expresiva. El deterioro cognitivo y los ictus suelen aparecer más tardíamente que en otras patologías neurovasculares genéticas.

Ni en CARASIL ni en CARASAL se han detectado los depósitos granulares osmiofílicos en la biopsia cutánea característicos de CADASIL²⁵.

Enfermedad de pequeño vaso cerebral relacionada con mutaciones en el colágeno 4

El colágeno es una proteína constituida por tres cadenas polipeptídicas agrupadas en una estructura de triple hélice. Cada una de estas cadenas contiene un dominio de la triple hélice consistente en una secuencia repetida de Gly-X-Y, donde X-Y son cualquier aminoácido. La mayoría del colágeno tipo IV está constituido por dos cadenas $\alpha 1$ y una $\alpha 2$, y se encuentra localizado en la membrana basal celular. Representan una causa importante de EPVC en la edad pediátrica, siendo probablemente la más frecuente.

Enfermedad de pequeño vaso cerebral 1 con o sin alteración ocular (OMIM 175780, ORPHA 36383)

Se debe a mutaciones en *COL4A1* (cromosoma 13q34), gen que codifica la subunidad $\alpha 1$ del colágeno tipo IV. La mayoría de las mutaciones descritas afectan a los residuos de glicina altamente conservados, dando lugar a una desestabilización de la proteína. Presenta un patrón de herencia AD con penetrancia incompleta y expresividad variable. Su prevalencia es desconocida.

A nivel clínico, las mutaciones en *COL4A1* se han asociado con porencefalia y hemorragias perinatales hasta en el 50% de los portadores heterocigotos. Es característica la aparición de la clínica tras traumatismos craneales. En los adultos puede aparecer el espectro completo de la EPVC, siendo más frecuentes las hemorragias que los ictus isquémicos. A nivel ocular, se han descrito cataratas o glaucoma precoces, tortuosidades vasculares y anomalía de Axenfeld-Rieger.

Hay que resaltar que más de un tercio de los pacientes presentan en la RM un quiste porencefálico²⁶. Los

pacientes con biopsia de piel realizada mostraban diversas anomalías como el aumento del grosor del vaso, la interrupción focal de la membrana basal, o anomalías de la unión dermoepidérmica²⁶.

Todos los tipos de patologías del espectro descritos a continuación tienen herencia AD.

Enfermedad de pequeño vaso cerebral 2 (OMIM 614483, ORPHA 477765)

Se debe a mutaciones en *COL4A2* (cromosoma 13q34), gen que codifica la subunidad $\alpha 2$ del colágeno tipo IV. Aquí también la mayoría de las mutaciones descritas afectan a los residuos de glicina. Presenta un patrón de herencia AD con penetrancia incompleta y expresividad variable. Su prevalencia es desconocida. Desde el punto de vista clínico presenta un cuadro superponible a la EPVC por mutaciones en *COL4A1*, con gran variedad de síntomas y signos de neuroimagen como la porencefalia.

Angiopatía hereditaria con nefropatía, aneurismas y calambres musculares (OMIM 611773, ORPHA 73229)

También denominado síndrome HANAC. Este acrónimo hace referencia a *Hereditary Angiopathy with Nephropathy, Aneurysms, and muscle Cramps*. Se debe a mutaciones en *COL4A1* (cromosoma 13q34), las cuales se agrupan en una región de la cadena $\alpha 1$ con sitios de unión a integrinas, afectando en su mayoría a residuos glicina.

Los pacientes presentan nefropatía con hematuria persistente y/o quistes renales bilaterales, angiopatía que afecta a pequeños y grandes arterias, tortuosidad arteriolar en la retina, aneurismas intracraneales y calambres musculares. En la biopsia de piel pueden apreciarse alteraciones de la membrana basal en la unión dermoepidérmica y en las paredes vasculares.

PADMAL (OMIM 618564, ORPHA 477749)

Este acrónimo hace referencia a *Pontine Autosomal Dominant Microangiopathy with Leukoencephalopathy*. Se trata de una arteriopatía que afecta al pequeño vaso cerebral predominante en la protuberancia.

Se debe a mutaciones que afectan al sitio de unión del microARN-29 en la región no codificante 3'UTR de *COL4A1* (cromosoma 13q34), lo que da lugar a una mayor expresión de este gen.

La edad de inicio se encuentra entre los 40-60 años, habitualmente iniciando con disartría. Presentan ictus isquémicos recurrentes con predilección por la protuberancia y deterioro cognitivo. En 10-20 años la enfermedad progresa hasta conllevar la muerte²⁷.

Los primeros signos en la neuroimagen son los lacunares troncoencefálicos, seguidos de hiperintensidades

de sustancia blanca supratentoriales, así como atrofia de la protuberancia y bulbo raquídeo²⁷. En la biopsia de piel pueden verse alteraciones de la membrana basal vascular y una acumulación anormal de proteínas de la matriz extracelular en los espacios subendoteliales entre las células musculares lisas vasculares. A diferencia de las enfermedades por mutaciones en las regiones codificantes de *COL4A1* y *COL4A2*, *PADMAL* tiene una edad de aparición más tardía y no provoca hemorragias cerebrales ni porencefalia.

¿QUÉ GENES DEBE INCLUIR, COMO MÍNIMO, UN PANEL NEUROVASCULAR?

Propuesta de panel neurovascular básico

A continuación, se presenta un panel neurovascular básico que consideramos como el estudio genético mínimo que debe hacerse en cualquier paciente del territorio nacional con sospecha de estas patologías con base en las evidencias disponibles (Tabla 1).

Propuesta de panel neurovascular avanzado

Si se sospecha una enfermedad neurovascular familiar y los estudios genéticos son negativos, se puede plantear el panel avanzado expuesto en la tabla 2. Se incluye a las leucodistrofias porque son las principales entidades con las que hay que hacer el diagnóstico diferencial. Si existe disponibilidad, parece más eficiente incluir todos los genes propuestos en las dos tablas en un mismo estudio. Con esta metodología tendríamos un panel amplio con una sensibilidad considerable y mejoraríamos la odisea diagnóstica de estas enfermedades raras, por lo que es la tendencia aceptada en la mayoría de los centros. Como única desventaja, al analizar más genes tendríamos más probabilidad de encontrar mutaciones que no sean patógenas, por lo que se precisa un mayor conocimiento de genética clínica y una colaboración más estrecha con el laboratorio.

¿CÓMO DEBEMOS HACER EL CRIBADO DE ENFERMEDADES NEUROVASCULARES GENÉTICAS EN FAMILIARES ASINTOMÁTICOS?

Para el cribado genético de familiares asintomáticos en enfermedades neurovasculares se debe tener en cuenta si existe tratamiento, informar sobre la historia natural de la enfermedad y considerar las posibles consecuencias psicológicas negativas del diagnóstico²⁸. Este abordaje integral se hace en algunos centros especializados en una consulta multidisciplinaria con un genetista, un neurólogo y un psicólogo/psiquiatra. La falta de accesibilidad a estos recursos en nuestro medio hace que el neurólogo sea el único profesional disponible en la mayoría de los centros.

TABLA 1. Panel neurovascular básico

Enfermedades	Genes
Enfermedades de pequeño vaso cerebral	<i>NOTCH3</i> <i>COL4A1</i> <i>COL4A2</i> <i>GLA</i> <i>HTRA1</i> <i>APP</i> <i>TREX1</i> <i>CTSA</i> <i>LAMB1</i>
Cavernomatosis múltiple familiar	<i>KRIT1</i> <i>CMM2</i> <i>PDCD10</i>
Moyamoya	<i>RNF123</i> <i>BRCC3</i> <i>MTCP1</i> <i>GUCY1A3</i> <i>ACTA-2</i> <i>SAMHD1</i> <i>NOS3</i> <i>CBL</i> <i>DIAPH1</i> <i>ANO1</i>

TABLA 2. Panel neurovascular avanzado

Enfermedades	Genes
Pseudoxantoma elástico	<i>ABCC6</i> <i>ENPP1</i>
Colagenopatías*	<i>ACTA2</i> <i>COL1A2</i> <i>COL3A1</i> <i>COL5A1</i> <i>COL5A2</i> <i>FBN2</i> <i>TGFB2</i> <i>TGFBR1</i> <i>TGFBR2</i> <i>TNXB</i>
Leucodistrofias	Panel específico

*Disecciones arteriales recurrentes.

Por ello es importante que abordemos esta consulta presencial, de al menos 30 minutos, con las siguientes perspectivas para el neurólogo:

- Genética. Debemos conocer si por el mecanismo de herencia el paciente que nos consulta es posible que esté afectado. Si finalmente se decide hacer el estudio genético dirigido, es imprescindible conocer la mutación concreta del familiar afectado.
- Clínica. Debemos realizar la anamnesis del caso para saber si se trata de un caso asintomático o ya tiene datos de la enfermedad. Tenemos que aclarar dudas sobre la historia natural o el tratamiento de la posible enfermedad, adaptando la información al nivel sociocultural.

- Psicológica. Debemos conocer los antecedentes de salud mental del caso y los apoyos sociofamiliares, así como las creencias culturales o religiosas que puedan afectarle en su salud. Es importante saber cómo afectaría el resultado del estudio genético en la relación familiar con el paciente afectado. Resulta relevante para el médico conocer la motivación por la que el paciente desea realizarse el estudio genético.

Recomendamos seguir las pautas de las unidades de referencia como CERVCO en París y dejar un periodo de dos meses para que el familiar asintomático decida si quiere hacerse el estudio genético.

Las consecuencias psicológicas del diagnóstico genético pueden ser más perjudiciales que beneficiosas para personas con rasgos obsesivos o hipocondriacos, enfermedades mentales previas y escaso apoyo sociofamiliar. Es importante considerar que existen algunas limitaciones referentes a seguros de vida o de salud si se diagnostican algunas de las enfermedades genéticas referidas en esta revisión.

Siguiendo las normas éticas internacionales²⁹, no se recomiendan estudios genéticos en familiares asintomáticos menores de edad si la enfermedad sospechada no tiene tratamiento. La única patología de las incluidas en esta revisión que tiene un tratamiento que modifica la historia natural es la enfermedad de Fabry. En el resto de los casos, cuando cumplan la mayoría de edad, ellos decidirán si quieren solicitar una consulta de cribado de asintomáticos para valorar la realización del estudio genético.

Se puede dar prioridad a la atención de casos cuyo objetivo sea realizar fecundación *in vitro*.

Para comunicar el diagnóstico también se recomienda disponer de al menos 30 minutos de consulta presencial para que nos puedan preguntar todas sus dudas y dar una cita próxima posterior, aunque sea telefónica.

Según la Ley 14/2007 de 3 de julio de investigación biomédica, cuando el sujeto haya ejercido el derecho a no ser informado de los resultados genéticos, se suministrará la información que sea necesaria para el seguimiento del tratamiento prescrito. Cuando esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para la salud de sus familiares biológicos, se puede consultar con el comité ético del centro para valorar si es conveniente citar a los posibles afectados.

¿CÓMO DEBEMOS HACER EL CONSEJO GENÉTICO EN PACIENTES CON ENFERMEDADES NEUROVASCULARES GENÉTICAS QUE DESEEN TENER DESCENDENCIA?

Según la Ley 14/2007 de 3 de julio de investigación biomédica, el consejo genético es el procedimiento destinado a informar a una persona sobre las posibles consecuencias para él o su descendencia de los resultados de un análisis o cribado genético y sus ventajas y riesgos.

Este consejo es independiente de que finalmente se haga o no el estudio genético. Según las exigencias prescritas en la Ley 14/2006 de Reproducción Humana Asistida en relación con el diagnóstico genético preimplantacional, se puede considerar en los «casos de enfermedad grave, sin tratamiento curativo posnatal y de aparición temprana».

Las pruebas genéticas se están integrando progresivamente en la práctica clínica habitual, por lo que los profesionales sanitarios deben equilibrar su tiempo y recursos para garantizar un asesoramiento seguro y eficaz. Es necesaria la formación y el apoyo de los profesionales sanitarios que realizan los test genéticos y el asesoramiento. El proceso de información a los pacientes de los resultados obtenidos va a facilitar la toma de decisiones durante el proceso diagnóstico y minimizar las posibles repercusiones psicológicas negativas ante cualquier hallazgo²⁹.

En mujeres portadoras de una mutación de enfermedades neurovasculares de naturaleza AD, el consejo genético es crucial. El riesgo de transmisión a la descendencia y la manifestación de la enfermedad en estos son superiores a la población general¹¹. En caso de encontrarse en edad reproductiva y ante tal deseo, es necesario estudiar cada caso concreto y disponer de protocolos de actuación para enfermedades concretas, lo que permitirá agilizar el proceso y analizar la posibilidad de realizar test genéticos implantaciones³⁰.

Por otro lado, en el caso de pacientes asintomáticos sin estudios genéticos previos, pero con antecedentes familiares, es importante un adecuado asesoramiento genético de existir deseo reproductivo. Con ello es posible asesorar a las familias de la posibilidad de realizar estudios genéticos dirigidos, así como del riesgo de transmisión del gen mutado a sus descendientes en caso de presentar la mutación²⁸.

FINANCIACIÓN

El presente trabajo no ha recibido ninguna subvención oficial, beca o apoyo de un programa de investigación destinados a la redacción de su contenido.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no comunican conflicto de intereses en relación con el contenido del trabajo.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

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

Confidencialidad de los datos

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

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

Uso de inteligencia artificial generativa

Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feigin VL. Anthology of stroke epidemiology in the 20th and 21st centuries: Assessing the past, the present, and envisioning the future. *Int J Stroke*. 2019;14(3):223-7.
2. Murphy SJ, Werring DJ. Stroke: causes and clinical features. *Medicine (Abingdon)*. 2020;48(9):561-6.
3. Mancuso M, Arnold M, Bersano A, Burlina A, Chabriat H, Debette S, et al. Monogenic cerebral small-vessel diseases: diagnosis and therapy. Consensus recommendations of the European Academy of Neurology: Monogenic cerebral small-vessel disease recommendations. *Eur J Neurol*. 2020;27(6):909-27.
4. Domínguez-Mayoral A, Sánchez SP, Villalonga JM. Stroke and sleep apnea in a family with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Med Clin (Barc)*. 2022;S0025-S7753.
5. Mondéjar R, Lucas M. Diagnóstico molecular de cavernomatosis cerebral. *Neurología*. 2017;32(8):540-5.
6. Kim JS. Moyamoya disease: Epidemiology, clinical features, and diagnosis. *J Stroke*. 2016;18(1):2-11.
7. Panic N, Leoncini E, de Belvis G, Ricciardi W, Boccia S. Evaluation of the Endorsement of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) statement on the quality of published systematic review and meta-analyses. *PLoS One*. 2013;8:e83138.
8. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019;18:684-96.
9. Bersano A, Khan N, Fuentes B, Acerbi F, Canavero I, Tournier-Lasserre E. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on moyamoya angiopathy: endorsed by vascular European reference network (VASCERN). *Eur Stroke J*. 2023;8(1):55-84.
10. Ekkert A, Šliachtenko A, Grigaitė J, Burnytė B, Utkus A, Jatužis D. Ischemic stroke genetics: What is new and how to apply it in clinical practice? *Genes (Basel)*. 2021;13(1):48.
11. Crook A, Jacobs C, Newton-John T, O'Shea R, McEwen A. Genetic counseling and testing practices for late-onset neurodegenerative disease: a systematic review. *J Neurol*. 2022;269(2):676-92.
12. Chang LH, Chi NF, Chen CY, Lin YS, Hsu SL, Tsai JY. Monogenic causes in familial stroke across intracerebral hemorrhage and ischemic stroke subtypes identified by whole-exome sequencing. *Cell Mol Neurobiol*. 2022 Dec 29. doi: 10.1007/s10571-022-01315-3. Online ahead of print.
13. Razvi SS, Davidson R, Bone I, Muir KW. Is inadequate family history a barrier to diagnosis in CADASIL? *Acta Neurol Scand*. 2005;112(5):323-6.
14. Coto E, Menéndez M, Navarro R, García-Castro M, Alvarez V. A new de novo Notch3 mutation causing CADASIL. *Eur J Neurol*. 2006;13(6):628-31.
15. Stojanov D, Grozdanović D, Petrović S, Benedeto-Stojanov D, Stefanović I, Stojanović N, et al. De novo mutation in the NOTCH3 gene causing CADASIL. *Bosn J Basic Med Sci*. 2014;14(1):48-50.
16. Guey S, Lesnik S, Tournier-Lasserre E, Chabriat H. Hereditary cerebral small vessel diseases and stroke: a guide for diagnosis and management. *Stroke*. 2021;52(9):3025-32.
17. Guey S, Tournier-Lasserre E, Hervé D, Kossorotoff M. Moyamoya disease and syndrome: from genetics to clinical management. *Appl Clin Genet*. 2015;8:49-68.
18. Ilinca A, Puschmann A, Putaala J, de Leeuw FE, Cole J, Kittner S, et al. Updated Stroke Gene Panels: Rapid evolution of knowledge on monogenic causes of stroke. *Eur J Hum Genet*. 2023;31(2):239-42.
19. Moreton FC, Razvi SM, Davidson R, Muir KW. Changing clinical patterns and increasing prevalence in CADASIL. *Acta Neurol Scand*. 2014;130:197-203.
20. Muiño E, Gallego-Fabrega C, Cullell N, Carrera C, Krupinski J, Jaume Roquer, et al. Systematic review of cysteine-sparing NOTCH3 missense mutations in patients with CADASIL clinical suspicion. *Int J Mol*. 2017;18(9):1964.
21. Stapleton CJ, Fred GB. Cranial cavernous malformations: natural history and treatment. *Stroke*. 2018;49(4):1029-35.
22. Zhang X, Xiao W, Zhang Q, Xia D, Gao P, Su J, et al. Progression in moyamoya disease: Clinical features, neuroimaging evaluation, and treatment. *Curr Neuropharmacol*. 2022;20(2):292-308.
23. Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, Abe Y, Komatsuzaki S, Kikuchi A, et al. A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J Hum Genet*. 2011;56(1):34-40.
24. Guey S, Kraemer M, Hervé D, Ludwig T, Kossorotoff M, Bergametti F, et al. Rare RNF213 variants in the C-terminal region encompassing the RING finger domain are associated with moyamoya angiopathy in Caucasians. *Eur J Hum Genet*. 2017;25:995-1003.
25. Zellner A, Scharrer E, Arzberger T, Oka C, Domenga-Denier V, Joutel A, et al. CADASIL brain vessels show a HTRA1 loss of function profile. *Acta Neuropathol*. 2018;136:111-25.
26. Lanfranconi S, Markus HS. COL4A1 mutations as a monogenic cause of cerebral small vessel disease: a systematic review. *Stroke*. 2010;41:e513-8.
27. Roos J, Müller S, Giese A, Appenzeller S, Ringelstein EB, Fiehler J, et al. Pontine autosomal dominant microangiopathy with leukoencephalopathy: COL4A1 gene variants in the original family and sporadic stroke. *J Neurol*. 2023;270:2631-9.
28. Reyes S, Kurtz A, Hervé D, Tournier-Lasserre E, Chabriat H. Presymptomatic genetic testing in CADASIL. *J Neurol*. 2012;259(10):2131-6.
29. European Society of Human Genetics. Genetic testing in asymptomatic minors: Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(6):720-1.
30. Hack RJ, Rutten J, Lesnik Oberstein SAJ. CADASIL [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, GeneReviews®; 15 mar 2000 [actualización: 14 mar 2019]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301673/>



Adhesión terapéutica en neurología

Therapeutic adherence in neurology

Adrián Valls-Carbó

Fundación Iniciativa para las Neurociencias, Madrid, España

Resumen

La adhesión terapéutica es una circunstancia que rodea a la práctica médica sobre la que se ha puesto énfasis en las últimas décadas, especialmente en el campo de las enfermedades crónicas. Las cifras de adhesión terapéutica suelen rondar, en general, el 50%, siendo dicha frecuencia similar a la encontrada en las enfermedades neurológicas, donde el rango de cumplimiento terapéutico se estima entre el 20 y el 80%. Entre las causas de falta de adhesión se consideran factores socioeconómicos, relacionados con el sistema de salud, asociados a la enfermedad, al tratamiento y factores relacionados con el paciente. Las estrategias para mejorar la adhesión van desde llamadas telefónicas y recordatorios programados hasta las cajas inteligentes, siendo fundamental incidir en la mejora de la relación médico-paciente para conseguir un mayor cumplimiento.

Palabras clave: Adhesión terapéutica. Neurología. Cumplimiento terapéutico. Epilepsia. Cefaleas. Ictus.

Abstract

Therapeutic adherence is a phenomenon surrounding medical practice that has been emphasized in recent decades, especially in the field of chronic diseases. Adherence rates are usually around 50%, which is similar to those found in neurological diseases, where the range of adherence is estimated to be between 20 and 80%. The causes of non-adherence include socio-economic, health system-related, disease-related, treatment-related and patient-related factors. Strategies to improve adherence range from phone calls and scheduled reminders to smart boxes, although it is essential to focus on improving the doctor-patient relationship to achieve better adherence.

Keywords: *Therapeutic adherence. Neurology. Compliance. Epilepsy. Headaches. Stroke.*

Autor de correspondencia:
Adrián Valls-Carbó
E-mail: avalls@fundacionince.com

Fecha de recepción: 23-12-2022
Fecha de aceptación: 24-01-2023
DOI: 10.24875/KRANION.M23000064

Disponible en internet: 21-09-2023
Kranion. 2023;18:101-7
www.kranion.es

INTRODUCCIÓN Y EVOLUCIÓN HISTÓRICA

La adhesión terapéutica es uno de los conceptos más estudiados y menos comprendidos en la relación médico-paciente, especialmente si tenemos en cuenta que el vocablo castellano más empleado, «adherencia», es una traducción incorrecta del inglés del término *adherence*. Si nos atenemos al diccionario de la Real Academia Española, «adherencia», del latín *adhaerentia*, se refiere meramente a la cualidad de adherente (es decir, lo que tiende a quedarse adherido a otra cosa), mientras que adhesión, del latín *adhaesio*, tiene un significado más amplio que incluye: «la acción de convenir un dictamen o partido»^{1,2}. Este último término es a nuestro juicio el correcto, dado que su significado es el que más se acerca al grado de fidelidad con el que los pacientes siguen los regímenes terapéuticos.

Este problema terminológico no solo se encuentra en nuestro idioma, sino también en inglés, donde se emplea una pléyade de conceptos para referirse a una misma realidad, como: *compliance* (cumplimiento), *persistence* (persistencia) o *concordance* (concordancia). Como se verá más adelante, estos problemas terminológicos no son solo una mera discusión lingüística, sino que constituyen un problema que dificulta la conceptualización y la reproducibilidad de las investigaciones. El término empleado tiene además implicaciones en el modo en que se entiende la relación médico-paciente. Por ejemplo, si se utiliza el término «cumplimiento», se estaría enfatizando la responsabilidad del paciente en la ejecución de las recomendaciones médicas, lo que refuerza la visión paternalista del médico, mientras que si se utiliza el término «concordancia», se estaría reforzando la necesidad de una colaboración activa y participativa del paciente en el proceso terapéutico, reforzando su autonomía.

Históricamente, el concepto de la falta de fidelidad de los pacientes con las recomendaciones médicas ha preocupado a los clínicos. De hecho, el concepto «falta de adhesión terapéutica» es el último de los adjetivos que han empleado los médicos para denominar a los pacientes no colaboradores, asunto que adquirió popularidad a partir de la publicación en la década de los años 70 del libro *Compliance with Therapeutic Regimens* de Sackett y Haynes³. Sería ingenuo asumir que los médicos se han preocupado por el cumplimiento de sus recomendaciones solo desde el descubrimiento de la adhesión terapéutica o un mayor conocimiento de las bases patológicas de la enfermedad. De hecho, en escritos médicos antiguos se recoge la poca rigurosidad de los pacientes a la hora de seguir los regímenes terapéuticos prescritos. Clásicamente, se atribuye la primera referencia a Hipócrates de Cos (c. 460 a.C. - c. 370 a.C.), en cuyos aforismos puede leerse que «[el médico] debe ser consciente del hecho de que los pacientes frecuentemente mienten cuando dicen que han tomado determinadas medicinas». No obstante, la importancia de la autoridad de las recomenda-

ciones comenzó a ganar notoriedad al abrigo del conocimiento de los agentes etiológicos de enfermedades como la tuberculosis. La falta de cumplimiento de los regímenes de aislamiento o de tratamiento era vista de forma moralizante por los médicos de la época, dado el carácter contagioso de la enfermedad. De hecho, los pacientes que no seguían el tratamiento (que con frecuencia era población migrante, vagabundos o alcohólicos) eran descritos como «incorregibles», «irresponsables»⁴ o más tarde como «recalcitrantes», e incluso se llegó a proponer crear «instituciones de detención de los tísicos ignorantes y viciosos»⁵.

Dejando atrás estos conceptos, la aparición de los antibióticos influenció para que la discusión de la falta de cumplimiento se extendiese a otras enfermedades diferentes a la tuberculosis. En varios artículos de la década de los 60 se documentó que el 80% de los pacientes con faringitis estreptocócica no cumplían con la pauta de tratamiento oral⁶, lo que motivó el desarrollo de penicilinas intramusculares de acción retardada para el tratamiento de esta enfermedad y solventar el problema. En este caso, las connotaciones moralizantes de denominar a niños con faringitis como recalcitrantes o incorregibles parecieron excesivas, por lo que se comenzó a gestar un nuevo paradigma que permitía estudiar las causas de falta de seguimiento del tratamiento. Fue a partir del auge de la medicina basada en la evidencia, y especialmente tras el trabajo de Sackett y Haynes en los años 70, cuando se empezó a definir el cumplimiento terapéutico (en inglés, *compliance*) como el grado en que la conducta de un individuo coincide con la recomendación médica³. Según la definición de estos autores, para poder afirmar que existe una falta de cumplimiento el diagnóstico debía ser correcto, la terapia debía tener un mayor beneficio que perjuicio y el paciente debía estar bien informado⁷. Y aunque esta definición (adoptada por la Organización Mundial de la Salud [OMS]⁸) es un esfuerzo más sofisticado para definir el concepto, el paradigma de Sackett y Haynes ha sido criticado por asumir que la ausencia de cumplimiento es siempre una conducta esencialmente irracional⁹⁻¹¹. Fue gracias a este paradigma cuando el término cumplimiento comenzó a extenderse en enfermedades no contagiosas como la hipertensión y el asma, en las que las implicaciones de no seguir una recomendación médica no afectaban a terceras personas, sino solo al propio paciente.

A partir de los años 90 el término evolucionó a adhesión (*adherence*) y luego a concordancia para reforzar la idea de cooperación entre médico y paciente y disminuir la connotación de obediencia pasiva^{12,13}. Una definición más tardía y relacionada con la concordancia define la adhesión como el grado en que el paciente participa del régimen terapéutico una vez que este ha aceptado dicho régimen¹⁴. Otra definición más operativa de adhesión es la del seguimiento de al menos el 80% de la medicación prescrita. Sin embargo, la definición más extendida actualmente es la de la OMS⁸, que plantea el

grado en que la conducta de una persona se corresponde con las recomendaciones de un proveedor de salud. Según esta definición, la falta de cumplimiento puede deberse a un retraso en el inicio, un abandono del tratamiento o una dosificación o frecuencia diferentes de las prescritas¹⁵. Del concepto del abandono precoz se deriva el término de persistencia, entendido como la duración entre la primera y la última dosis.

Sin una definición formal extendida, medir la falta de adhesión se convierte en una tarea difícil, lo que explica la heterogeneidad de los estudios que se comentarán a continuación. El método más objetivo y cuantificable de medir la falta de adhesión consiste en ponderar cada una de las dimensiones que la componen (inicio, implementación del régimen y finalización)^{15,16}. Aunque la persistencia y la iniciación son más fáciles de medir (tiempo hasta el evento), la implementación es algo más compleja, pues su definición es heterogénea: proporción de la medicación prescrita, proporción de días con número de dosis correctas tomadas, proporción de dosis tomadas a tiempo, distribución de intervalos interdosis, número de vacaciones terapéuticas o intervalo más largo entre dos dosis. Ante esta dificultad, existen escalas subjetivas donde el paciente declara su falta de adhesión terapéutica. Estas escalas, como el test de Morisky-Green o el de Haynes-Sackett, si bien son las más usadas en investigación, suelen mezclar conceptos como la actitud, la percepción de enfermedad, los efectos secundarios o la motivación para dejar la medicación, entre otros, más que la rigurosidad en el seguimiento de las pautas¹⁷⁻²¹. Un simple análisis de estas escalas nos da buena idea de las cifras que se reportan en algunos estudios²¹. Por ejemplo, en el test de Morisky-Green (Tabla 1) se observa que no es difícil responder sí a alguna de las preguntas, lo que sería considerado como una falta de adhesión. Aunque este test se ha visto correlacionado con medidas objetivas como el recuento de comprimidos, la frecuencia del olvido de la medicación es un factor que tener en cuenta de cara a estimar el impacto que pueda tener la falta de adhesión sobre la salud del paciente.

Para añadir mayor dificultad a la interpretación de estas escalas, el hecho de que los pacientes se sepan observados puede modificar su conducta, lo que en psicología se denomina efecto Hawthorne²². Así, los pacientes que se saben observados, como sucede en un ensayo clínico, con total probabilidad seguirán de forma más fiel los tratamientos prescritos que si se encontrasen en condiciones clínicas habituales. Todos estos motivos explican que la magnitud de la falta de adhesión es algo difícil de cuantificar.

¿POR QUÉ LOS PACIENTES NO TOMAN LOS TRATAMIENTOS?

Tomando las anteriores definiciones como punto de partida podemos preguntarnos cuáles son las razones que llevan a los pacientes a no seguir los regímenes te-

TABLA 1. Test de Morisky-Green

¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?
¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?
Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?
Si alguna vez le sienta mal la medicación, ¿deja usted de tomarla?

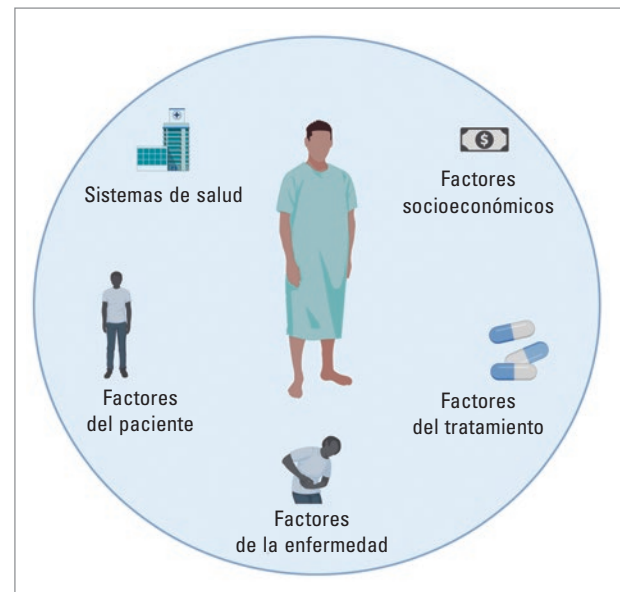


FIGURA 1. Dimensiones de la adhesión terapéutica según la Organización Mundial de la Salud. Dentro de estas dimensiones, algunos de los factores que afectan a la adhesión son la percepción de la enfermedad por parte del paciente, los efectos adversos de la medicación, la complejidad del régimen, el precio del fármaco, la eficacia percibida del tratamiento o el tiempo que dedica el médico a explicar el tratamiento, entre otros.

rapéuticos. En la primera década de 2000 comenzó a realizarse un esfuerzo para comprender las causas que motivaban a los pacientes a abandonar sus tratamientos pese a buscar ayuda médica. Un ejemplo de esto lo podemos encontrar en el texto de la OMS, donde a pesar de no plantearse un modelo unitario para explicar la adhesión, se intenta realizar un esfuerzo taxonómico categorizando los factores que afectan a la adhesión. De acuerdo con la OMS existirían cinco dimensiones que explican la falta de cumplimiento (Fig. 1). Esta visión refuerza la idea de que la falta de adhesión es un problema prevenible, pudiendo intervenir sobre cada uno de estos aspectos para conseguir que los pacientes tomen los medicamentos del modo que su médico los ha prescrito.

Otro punto de vista sobre las causas de no adhesión es su clasificación como causas intencionales y no intencionales. Las causas intencionales serían aquellas en

las que el paciente, de un modo más o menos voluntario, decide no seguir el tratamiento prescrito. Las causas no intencionales serían aquellas que motivan conductas de faltas de adhesión no planificadas. Estas últimas no responden a factores cognitivos o a creencias del propio paciente como las primeras, sino que pueden deberse a olvidos o a no conocer cómo usar el producto farmacéutico²³⁻²⁶.

¿POR QUÉ ES IMPORTANTE?

Si se considera la importancia desde el punto de vista de la frecuencia, puede afirmarse que la falta de adhesión es un suceso importante en todas las enfermedades crónicas y se da en todas las especialidades médicas. En términos generales, se calcula que el 30% de las medicaciones nunca son dispensadas²⁷ y solo la mitad de los fármacos prescritos se toman lo suficiente como para alcanzar un efecto terapéutico²⁸. Hasta el 50% de los pacientes dejan el tratamiento completamente al año de iniciar el tratamiento²⁹. La cifra del 50% es la que más se repite en términos de adhesión terapéutica para el uso de fármacos en enfermedades crónicas²⁹. En nuestro entorno, una encuesta llevada a cabo en 2016 por Farmaindustria en 1.400 pacientes con enfermedades crónicas reveló que el 50% de los pacientes no cumplían adecuadamente el régimen terapéutico³⁰. Sin embargo, las implicaciones que puede tener la falta de adhesión terapéutica no son iguales en todas las enfermedades, de ahí que el problema se haya estudiado de forma desigual. Por ejemplo, son de sobra conocidos los esfuerzos en psiquiatría para asegurar la administración de fármacos antipsicóticos o estabilizadores del ánimo en pacientes con trastorno mental grave, o el obvio interés en infectología para garantizar un adecuado cumplimiento del régimen antibiótico completo. En cada una de estas enfermedades las implicaciones del no cumplimiento terapéutico pueden llegar a afectar a terceras personas, de ahí que el seguimiento pase a ser una cuestión de salud pública. Sin embargo, en otras enfermedades crónicas donde las consecuencias de la falta de seguimiento implican fundamentalmente al propio paciente y a su entorno cercano, las consecuencias son claramente menores.

En neurología, el impacto y la frecuencia de la falta de adhesión es diferente en cada una de las subespecialidades. Las más estudiadas son las epilepsias y las enfermedades cerebrovasculares, con implicaciones directas en la supervivencia del paciente. El problema también se ha estudiado en profundidad en las cefaleas dado el impacto en la calidad de vida del paciente.

Enfermedades cerebrovasculares

En relación con las enfermedades cerebrovasculares, cuya tasa de recurrencia está entre un 14,7 y un 17,1% de los casos al año^{31,32}, la prevención secundaria es

fundamental para reducir este riesgo, de ahí que la adhesión sea clave para prevenir nuevos eventos. Sin embargo, en algunos estudios se estima que, al año, el 12,4% de los pacientes habían dejado la medicación antitrombótica³³. En un reciente metaanálisis se ha calculado que solo el 64,1% de los pacientes que habían sufrido un ictus cumplían el tratamiento³⁴. Más preocupante si cabe son las cifras de adhesión en prevención primaria, donde se estima que en pacientes con fibrilación auricular tratados con anticoagulantes orales de acción directa, un tercio tienen un cumplimiento inferior al 80%³⁵. Estos datos justifican que la falta de adhesión pueda considerarse un factor de riesgo para la enfermedad, de modo que los pacientes que cumplen estrictamente la toma de medicación tienen un 23% menos riesgo de presentar un evento vascular no fatal y un 48% menos riesgo de mortalidad respecto a aquellos que presentan un cumplimiento deficitario³⁶.

Epilepsias

En las epilepsias, de acuerdo con los estudios disponibles, la falta de adhesión es más frecuente que en el ictus, aunque va en consonancia con lo descrito en otras enfermedades crónicas. Según la literatura médica, la adhesión terapéutica en epilepsia varía en un rango del 20 al 80%^{8,37-39}. Este intervalo tan amplio se explica por la heterogeneidad de las metodologías empleadas. En algunos estudios se realiza un recuento sistemático de la medicación administrada, mientras que otros asumen que los niveles bajos de determinados fármacos en sangre son invariablemente causados por una toma inadecuada, sin considerar que tanto la metabolización rápida como los problemas de absorción son causas plausibles de concentraciones sanguíneas bajas. Los factores de no adhesión en epilepsia se ajustan con bastante rigurosidad al esquema de la OMS (Tabla 2)^{39,40}. La falta de seguimiento en epilepsia afecta, como es de esperar, a la salud de los pacientes. En un gran estudio retrospectivo, llevado a cabo en 33.658 pacientes con epilepsia, los pacientes que no tomaban adecuadamente la medicación presentaban una mortalidad hasta tres veces más alta. Además, en los periodos en que los pacientes dejaban de tomar la medicación se incrementaban las visitas a urgencias, los ingresos hospitalarios, los accidentes de tráfico y las fracturas respecto a los periodos de toma de medicación⁴¹.

Cefaleas

La literatura disponible sobre cefaleas es amplia y va en línea con otras enfermedades crónicas ya comentadas. En una encuesta realizada a 1.160 pacientes con cefalea, se observó que un 11% nunca adquirió la medicación prescrita para el tratamiento de las crisis de migraña. Algunas de las razones esgrimidas por los encuestados para no iniciar el tratamiento fueron su elevado coste (33%) y dudas sobre tolerabilidad y efectos adversos

TABLA 2. Algunos factores asociados al cumplimiento terapéutico recogidos en la literatura

Factores predictores de adhesión	Ejemplos
Factores sociodemográficos	– Menor adhesión en varones de menos de 30 años con bajo nivel socioeconómico ³⁹
Factores clínicos	– Preocupación por efectos secundarios de los fármacos, percepción de ausencia de eficacia, comorbilidades múltiples, mala comunicación médico-paciente ³⁹
Factores del tratamiento	– Gabapentina, ácido valproico y fenobarbital presentan una menor adhesión que lamotrigina o levetiracetam – El mayor número de dosis disminuye la adhesión ⁴⁰

(30%). En esta misma encuesta, hasta un 37% retrasaba el uso de medicación para el tratamiento de las crisis y un 44% evitaba el uso de medicación en las crisis, principalmente por miedo a efectos adversos⁴². Más desconcertante es un reciente estudio danés con datos de un registro farmacéutico entre los años 2014 y 2019 donde se objetivó que solo el 12% de los pacientes migrañosos había adquirido en las farmacias el triptán prescrito; además, de quienes al menos lo compraron una vez, solo el 43% lo volvió a comprar en los siguientes cinco años⁴³. Respecto a la medicación preventiva, se estima que entre un cuarto y la mitad de los pacientes no sigue correctamente las pautas de medicación prescritas^{44,45}, porcentaje que se incrementa cuando hablamos de medidas terapéuticas no farmacológicas, en las que la no adhesión llega al 88%, si bien existe una gran variabilidad según el régimen pautado⁴⁶. En una revisión sistemática de 2014, la adhesión a los fármacos preventivos a los dos meses se estimaba entre el 41 y el 95%, del 21 al 80% a los seis meses y del 35 al 56% a los 12 meses, mientras que la persistencia a los 12 meses estaba entre el 7 y el 55%. Respecto a las diferencias entre fármacos, en la misma revisión se observó que el propranolol, en comparación con la amitriptilina y el topiramato, era el fármaco con mayor persistencia (77%), mientras que el topiramato tenía el mayor porcentaje de abandonos debido a efectos adversos⁴⁷.

Sin embargo, otros estudios parecen revelar cifras superiores de adhesión. En un estudio prospectivo sobre el uso de betabloqueadores en migraña se observó que 85 de 90 pacientes (94%) habían tomado el fármaco al menos 25 de 30 días en un periodo de cinco meses, cifra que se mantuvo estable a los 10 y 16 meses en los pacientes que continuaron el seguimiento (95 y 92% de los pacientes siguieron correctamente las pautas, respectivamente)⁴⁸. Por otro lado, la falta de adhesión en cefaleas puede extenderse a la asistencia a las visitas médicas, donde se ha observado que un 41% de los pacientes que acuden a la primera cita jamás regresan⁴⁹. Los factores que en general explican el pobre seguimiento de las pautas terapéuticas coinciden con los reflejados en el esquema de la OMS, aunque en el caso de las cefaleas cabe destacar como principales factores la complejidad de los regímenes terapéuticos, la presencia de efectos adversos⁴⁷, la falta de eficacia percibida y la mejoría es-

pontánea de los pacientes⁵⁰. Pese a que las causas del cese de la medicación pueden variar entre los diferentes grupos farmacológicos y el tipo de cefalea, en un estudio en pacientes migrañosos se puso de manifiesto que un 39,2-48,2% abandonó la medicación preventiva por falta de eficacia y un 34,2-53,2% por efectos adversos⁵¹.

Enfermedades neurodegenerativas

Para terminar este breve repaso a la adhesión terapéutica en neurología, se aportarán unos datos sobre enfermedades neurodegenerativas. En estas, la fidelidad en el tratamiento no difiere demasiado de los grupos anteriormente mencionados. Por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer se calcula que solo entre el 40-60% de los pacientes continúan con la medicación al año iniciarla⁵². Según datos de un registro austriaco de 15.809 pacientes, al año solo el 42,5% de los pacientes continuaba con el tratamiento prescrito. La persistencia variaba entre los diferentes fármacos, siendo mayor con memantina (el 55% de los pacientes continuaba) y menor con rivastigmina (23,7%). Aunque esta falta de adhesión cabe atribuirse en parte a los problemas cognitivos de los pacientes, la baja eficacia de estos tratamientos, unida al hecho de que en muchos sistemas de salud el desembolso del precio del fármaco sale directamente del bolsillo del paciente o su familia, justifican mucho mejor esta circunstancia⁵³.

Puede pensarse que en la enfermedad de Parkinson, donde los efectos clínicos de la medicación suelen ser rápidos y objetivos, la no adhesión es infrecuente. Sin embargo, las tasas de no adhesión al tratamiento se encuentran el 12,5 y el 67% de los casos, lo que no difiere de lo reportado en los anteriores epígrafes. Se han comunicado los siguientes factores predisponentes: duración de la enfermedad, aislamiento social, complejidad de los regímenes terapéuticos, trastornos afectivos concurrentes y desarrollo de demencia, entre otros⁵⁴.

¿CUÁL ES LA SOLUCIÓN?

La falta de seguimiento terapéutico es frecuente en los diferentes campos de la neurología y puede tener alto impacto en la salud de los pacientes. Cabe ahora preguntarse si pueden tomarse medidas para mejorar la

situación. Algunos autores, considerando la falta de adhesión como un hecho prevenible, proponen diferentes estrategias para conseguir mejorar el cumplimiento actuando en las diferentes dimensiones que motivan la falta de adhesión. Algunos de los abordajes pueden suponer simplificar los regímenes terapéuticos, enseñar y modificar las creencias de los pacientes, mejorar la comunicación con los pacientes y evaluar periódicamente la adhesión⁵⁵. Se ha propuesto el uso de calendarios y alarmas que permiten recordar a los pacientes cuándo tomar la medicación⁵⁶, cajas de medicación inteligentes que dispensan y cuentan las dosis^{57,58}, además de acciones obvias como llamar por teléfono a los pacientes⁵⁹. Existen, por ejemplo, formulaciones de aripiprazol que contienen un sensor dentro del comprimido que envía una señal a un *smartphone* cuando el paciente lo ha ingerido⁶⁰. Sin embargo, estos artificios tecnológicos no siempre consiguen el efecto deseado, pues, aunque consiguen mejorar el cumplimiento terapéutico, esto no siempre se traduce en términos de mejoría de los resultados en salud⁶¹. La simplificación de los regímenes terapéuticos, el uso de formulaciones que requieren una dosificación menos frecuente o la «polipastilla» (combinación a dosis fija de varios fármacos) son estrategias que han demostrado mejorar el cumplimiento⁶².

Sin duda, la falta de seguimiento terapéutico parece un tema más complejo que el mero olvido de ciertas dosis. No identificar la causa fundamental del problema puede llevar a una espiral tecnologizante donde se planteen nuevas estrategias y dispositivos que tarde o temprano el paciente dejará de utilizar. Es necesario entender que la falta de adhesión es un problema complejo en el que intervienen la concepción de la enfermedad por el paciente, el riesgo percibido, la eficacia del tratamiento y la relación médico-paciente. Es preciso ponerse en la piel del paciente para entender el abandono de fármacos de dudosa eficacia, con efectos clínicos no apreciables o que permiten reducir un riesgo a largo plazo difícilmente estimable por los pacientes. El conflicto nace de la falta de adecuación de las expectativas ante la enfermedad, algo que se ve con frecuencia en la consulta en forma de quejas por ineficacia de un fármaco que el paciente ni siquiera ha tomado.

Un punto clave para conseguir una mayor adhesión es mejorar la comunicación, lo que conduce a una relación médico-paciente más horizontal. En el diálogo entre el médico y el paciente debe considerarse cuál es la eficacia real del fármaco y las expectativas del paciente ante el tratamiento, consiguiendo un equilibrio entre la expectativa de cambio y la eficacia. Desde la autonomía del paciente, el médico puede persuadir de los beneficios que puede tener para la salud el seguimiento de un determinado tratamiento y cuáles pueden ser las consecuencias derivadas de la falta de adhesión. Sin embargo, es preciso comprender que la falta de adhesión no siempre es un proceso irracional y que, por tanto, el seguimiento íntegro de las pautas es solo posible en un con-

texto ideal, tal como ocurre en los ensayos clínicos. Comprendiendo las expectativas y adecuándolas a los tratamientos actuales se puede conseguir mejorar la relación con nuestros pacientes y, de paso, entender que nuestra relación con ellos va más allá de la prescripción farmacológica.

FINANCIACIÓN

El presente trabajo no ha recibido ninguna subvención oficial, beca o apoyo de un programa de investigación destinados a la redacción de su contenido.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor no comunica conflicto de intereses en relación con el contenido del trabajo.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

El autor declara que para este trabajo no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

El autor declara que en este trabajo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

El autor declara que en este trabajo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial generativa

El autor autor declara que no ha utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

BIBLIOGRAFÍA

- Adherencia [Internet]. Real Academia de la Lengua Española; 2022. Disponible en: <https://dle.rae.es/adherencia>
- López San Román A. ¿Adhesión al tratamiento, adherencia al tratamiento o cumplimiento del tratamiento? *Rev Clin Esp*. 2006;206(8):410-6.
- Sackett D, Haynes R. Compliance with therapeutic regimens. Baltimore, MD: John Hopkins University Press; 1976.
- Lloyd JJ. The necessity for caring for the careless consumptive. En: *Transactions - National Tuberculosis Association*. National Tuberculosis Association; 1918. pp. 163-165.
- Foster JPC. Detention institutes for ignorant and vicious consumptives. En: *Transactions of the National Association for the Study and Prevention of Tuberculosis*. National Association for the Study and Prevention of Tuberculosis; 1905. pp. 333-338.
- Bergman AB, Werner RJ. Failure of children to receive penicillin by mouth. *N Engl J Med*. 1963;268(24):1334-8.
- Sackett DL. Introduction. En: Sackett DL, Haynes RB. Compliance with Therapeutic Regimens. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1976. pp. 1-6.
- World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action [Internet]. World Health Organization; 2003 [citado: 16 dic 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682>

9. Stimson GV. Obeying doctor's orders: A view from the other side. *Soc Sci Med* (1967). 1974;8(2):97-104.
10. Trostle JA. Medical compliance as an ideology. *Soc Sci Med*. 1988;27(12):1299-308.
11. Donovan JL, Blake DR. Patient non-compliance: deviance or reasoned decision-making? *Soc Sci Med*. 1992;34(5):507-13.
12. Brockie J. Compliance or concordance? *Post Reproductive Health*. 2016;6(1):23-6.
13. Bernardini J. Ethical issues of compliance/adherence in the treatment of hypertension. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2004;11(2):222-7.
14. Balkrishnan R. The importance of medication adherence in improving chronic-disease related outcomes: what we know and what we need to further know. *Med Care*. 2005;43(6):517-20.
15. Vrijens B, de Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):691.
16. Urquhart J. Pharmionics: research on what patients do with prescription drugs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2004;13(9):587-90.
17. Hogan TP, Awad AG, Eastwood R. A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity. *Psychol Med*. 1983;13(1):177-83.
18. Voruganti LNP, Awad AG. Personal evaluation of transitions in treatment (PETIT): A scale to measure subjective aspects of antipsychotic drug therapy in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2002;56(1-2):37-46.
19. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertension*. 2008;10(5):348.
20. Thompson K, Kulkarni J, Sergejev AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res*. 2000;42(3):241-7.
21. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74.
22. Landsberger Henry A. Hawthorne revisited : A plea for an open city. Ithaca, N.Y: Cornell University; 1957.
23. Wroe AL. Intentional and unintentional nonadherence: a study of decision making. *J Behav Med*. 2002;25(4):355-72.
24. Lehane E, McCarthy G. Intentional and unintentional medication non-adherence: a comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. *Int J Nurs Stud*. 2007;44(8):1468-77.
25. Lowry KP, Dudley TK, Oddone EZ, Bosworth HB. Intentional and unintentional nonadherence to antihypertensive medication. *Ann Pharmacother*. 2005;39(7-8):1198-203.
26. Clifford S, Barber N, Horne R. Understanding different beliefs held by adherers, unintentional nonadherers, and intentional nonadherers: application of the Necessity-Concerns Framework. *J Psychosom Res*. 2008;64(1):41-6.
27. Rapoff MA. Management of adherence and chronic rheumatic disease in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(2):301-14.
28. Gottlieb H. Medication nonadherence: Finding solutions to a costly medical problem. *Drug Benefit Trends*. 2000;12:57-62.
29. Haynes RB, Dantes R. Patient compliance and the conduct and interpretation of therapeutic trials. *Control Clin Trials*. 1987;8(1):12-9.
30. Fundación Farmaindustria. Encuesta sobre adherencia terapéutica en España. Farmaindustria; 2016.
31. Hankey GJ. Secondary stroke prevention. *Lancet Neurol*. 2014;13(2):178-94.
32. Arima H, Zourio C, Butcher K, Anderson C, Bousser MG, Lees KR, et al. Prior events predict cerebrovascular and coronary outcomes in the PROGRESS trial. *Stroke*. 2006;37(6):1497-502.
33. Sappok T, Faulstich A, Stuckert E, Kruck H, Marx P, Koennecke HC. Compliance with secondary prevention of ischemic stroke: a prospective evaluation. *Stroke*. 2001;32(8):1884-9.
34. Zhang J, Gong Y, Zhao Y, Jiang N, Wang J, Yin X. Post-stroke medication adherence and persistence rates: a meta-analysis of observational studies. *J Neurol*. 2021;268(6):2090-8.
35. Ozaki AF, Choi AS, Le QT, Ko DT, Han JK, Park SS, et al. Real-world adherence and persistence to direct oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13(3):e005969.
36. Perreault S, Yu AXY, Coté R, Dragomir A, White-Guay B, Dumas S. Adherence to antihypertensive agents after ischemic stroke and risk of cardiovascular outcomes. *Neurology*. 2012;79(20):2037-43.
37. Buck D, Jacoby A, Baker GA, Chadwick DW. Factors influencing compliance with antiepileptic drug regimens. *Seizure*. 1997;6(2):87-93.
38. Leppik IE. How to get patients with epilepsy to take their medication. The problem of noncompliance. *Postgrad Med*. 1990;88(1):253-6.
39. Malek N, Heath CA, Greene J. A review of medication adherence in people with epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2017;135(5):507-15.
40. Zeber JE, Copeland LA, Pugh MJ. Variation in antiepileptic drug adherence among older patients with new-onset epilepsy. *Ann Pharmacother*. 2010;44(12):1896-904.
41. Faught E, Duh MS, Weiner JR, Guérin A, Cunnington MC. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM Study. *Neurology*. 2008;71(20):1572-8.
42. Gallagher RM, Kunkel R. Migraine medication attributes important for patient compliance: concerns about side effects may delay treatment. *Headache*. 2003;43(1):36-43.
43. Davidsson OB, Olofsson IA, Kogelman LJA, Andersen MA, Rostgaard K, Hjalgrim H, et al. Twenty-five years of triptans - a nationwide population study. *Cephalalgia*. 2021;41(8):894-904.
44. Mulleners WM, Whitmarsh TE, Steiner TJ. Noncompliance may render migraine prophylaxis useless, but once-daily regimens are better. *Cephalalgia*. 1998;18(1):52-6.
45. Fitzpatrick RM, Hopkins AP. Effects of referral to a specialist for headache. *J R Soc Med*. 1983;76(2):112-5.
46. Hoodin F, Brines BJ, Lake AE, Wilson J, Saper JR. Behavioral self-management in an inpatient headache treatment unit: increasing adherence and relationship to changes in affective distress. *Headache*. 2000;40(5):377-83.
47. Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J Manag Care Pharm*. 2014;20(1):22-33.
48. Holroyd KA, Cottrell CK, O'Donnell FJ, Cordingley GE, Drew JB, Carlson BW, et al. Effect of preventive (β blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341(7776):769.
49. Heckman BD, Holroyd KA, O'Donnell FJ, Tietjen G, Utlley C, Stillman M, et al. Race differences in adherence to headache treatment appointments in persons with headache disorders. *J Natl Med Assoc*. 2008;100(2):247-55.
50. Lipton RB, Hutchinson S, Ailani J, Reed ML, Fanning KM, Manack Adams A, et al. Discontinuation of acute prescription medication for migraine: Results from the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache*. 2019;59(10):1762-72.
51. Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, Buse DC, Varon SF, Maglinte GA, et al. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache*. 2013;53(4):644-55.
52. Borah B, Sacco P, Zarotsky V. Predictors of adherence among Alzheimer's disease patients receiving oral therapy. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(8):1957-65.
53. Maxwell CJ, Stock K, Seitz D, Herrmann N. Persistence and adherence with dementia pharmacotherapy: Relevance of patient, provider, and system factors. *Can J Psychiatry*. 2014;59(12):624.
54. Malek N, Grosset DG. Medication adherence in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs*. 2015;29(1):47-53.
55. Atreja A, Bellam N, Levy SR. Strategies to enhance patient adherence: Making it simple. *MedGenMed*. 2005;7(1):4.
56. Pérez-Jover V, Sala-González M, Guilabert M, Mira JJ. Mobile apps for increasing treatment adherence: Systematic review. *J Med Internet Res*. 2019;21(6).
57. Abdul Minaam DS, Abd-Elfattah M. Smart drugs: Improving healthcare using Smart Pill Box for medicine reminder and monitoring system. *Future Computing and Informatics Journal*. 2018;3(2):443-56.
58. Shahani A, Nieva HR, Czado K, Shannon E, Gaetani R, Gresham M, et al. An electronic pillbox intervention designed to improve medication safety during care transitions: challenges and lessons learned regarding implementation and evaluation. *BMC Health Serv Res*. 2022;22(1):1304.
59. Kim MJ, Song JY, Jang JW, Lee SY, Jhoo JH, Byeon GH, et al. Improving medication adherence in isolated patients with cognitive impairment using automated telephone reminders. *Dement Neurocogn Disord*. 2022;21(4):117.
60. Food and Drugs Administration. FDA approves pill with sensor that digitally tracks if patients have ingested their medication [Internet]. Food and Drugs Administration [citado: 2 jun 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-pill-sensor-digitally-tracks-if-patients-have-ingested-their-medication>
61. Chan AHY, Foot H, Pearce CJ, Horne R, Foster JM, Harrison J. Effect of electronic adherence monitoring on adherence and outcomes in chronic conditions: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(3):e0265715.
62. Laufs U, Rettig-Ewen V, Böhm M. Strategies to improve drug adherence. *Eur Heart J*. 2011;32(3):264-8.



Uso de fármacos antidepresivos en neurología

Antidepressants in patients with neurological disorders

José M.^a García-Alberca

Centro de Investigación Alzheimer, Instituto Andaluz de Neurociencia (IANEC), Málaga, España

Resumen

La prescripción de antidepresivos está muy extendida en el ámbito de la neurología, aunque con frecuencia se limita al tratamiento de los síntomas depresivos que, con mucha frecuencia, se presentan asociados a distintas enfermedades neurológicas. Sin embargo es posible ampliar el foco de tal forma que su uso adecuado puede proporcionar al profesional beneficios adicionales en el curso de enfermedades prevalentes en esta especialidad. En este sentido, los antidepresivos constituyen en muchos casos una opción terapéutica eficaz que contribuye a mejorar la calidad de vida de los pacientes neurológicos.

Palabras clave: Antidepresivos. Depresión postictus. Enfermedad de Parkinson. Esclerosis múltiple. Migraña.

Abstract

Antidepressants are widely used in neurology, which is not surprising considering the close relationship between psychiatric and neurological pathologies. Indeed, depression is often linked to multiple neurological disorders. However, there is a lack of quality studies defining their efficacy in the different indications for which they are used in daily practice in neurology. This means that neurologists often base their choice on their own clinical experience. The use of antidepressants by neurologists is often limited to the specific treatment of depression. However, their usefulness can be extended further and their use in other pathologies is of interest.

Keywords: Antidepressants. Poststroke depression. Parkinson's disease. Multiple sclerosis. Migraine.

Autor de correspondencia:
José M.^o García-Alberca
E-mail: jmgalberca@ianec.com

Fecha de recepción: 18-05-2023
Fecha de aceptación: 25-05-2023
DOI: 10.24875/KRANION.M23000058

Disponible en internet: 21-09-2023
Kranion. 2023;18:108-15
www.kranion.es

INTRODUCCIÓN

El uso de antidepresivos está muy extendido en neurología, algo que no resulta sorprendente si se tiene en cuenta la estrecha relación entre las enfermedades y trastornos psiquiátricos y neurológicos. De hecho, la depresión se encuentra con frecuencia vinculada a múltiples enfermedades neurológicas. Sin embargo, no abundan los estudios de calidad que definan su eficacia en las diferentes indicaciones de uso en la práctica diaria neurológica, lo que conlleva que, en muchas ocasiones, el neurólogo base su elección en su experiencia clínica.

Con frecuencia, el empleo de antidepresivos por parte de los neurólogos suele limitarse al tratamiento específico de la depresión. Sin embargo su utilidad puede extenderse más allá y tiene interés en las propias enfermedades de base, cuyo curso y pronóstico pueden mejorar con el tratamiento antidepresivo. Todo ello puede contribuir a una mejora de la capacidad funcional de los pacientes, su autopercepción y autoeficacia, de tal forma que su calidad de vida puede verse beneficiada del empleo de este tipo de fármacos.

Esta revisión tiene como objetivo analizar el uso de antidepresivos en algunas de las enfermedades más prevalentes en neurología y que conllevan repercusiones discapacitantes en quienes las padecen. De manera concreta, se analiza el uso de antidepresivos en la enfermedad de Parkinson (EP), la esclerosis múltiple (EM), la depresión postictus (DPI) y la prevención de la migraña (Tabla 1). Por otra parte, los beneficios de los antidepresivos en el deterioro cognitivo y la enfermedad de Alzheimer pueden consultarse en una reciente revisión de esta revista²⁴.

DEPRESIÓN POST-ICTUS

La depresión es una complicación frecuente después de sufrir un ictus, de tal forma que alrededor de un tercio de las personas que sobreviven desarrollarán depresión a lo largo del primer año posterior^{25,26}. La mayoría de los pacientes desarrollan síntomas de depresión poco después del ictus agudo, incluyendo estado de ánimo triste, apatía, pérdida o ganancia de peso, alteraciones del sueño y del apetito, fatiga, desinterés y anhedonia^{26,27}. Estos síntomas pueden estar asociados con el deterioro de otras funciones neurológicas tales como el aprendizaje, el funcionamiento ejecutivo y funciones motoras^{28,29}. La discapacidad y la depresión previa al ictus son los factores predictores más consistentes de la DPI, junto con el deterioro cognitivo, la gravedad del ictus, la severidad del déficit motor, la falta de apoyo social o familiar y la ansiedad^{26,27}.

Las revisiones sistemáticas muestran que la DPI está asociada con una calidad de vida más baja^{26,30}, peores resultados en la recuperación y rehabilitación³¹ y mayor morbimortalidad³². Sin embargo, a pesar de estos datos, y aunque las guías de tratamiento enfatizan la necesidad

de un reconocimiento y abordaje temprano, la DPI aún permanece infradiagnosticada e infratratada³³⁻³⁵.

La interacción entre la depresión y el ictus es muy compleja. La DPI es una de las consecuencias neuropsiquiátricas más frecuentes. La depresión también afecta negativamente a los resultados del ictus, con un aumento de la morbilidad, la mortalidad y una peor recuperación funcional (Fig. 1). Los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), comúnmente prescritos, mejoran los resultados del ictus, un efecto que puede extenderse mucho más allá de la depresión, por ejemplo, a la recuperación motora. La principal teoría biológica de la DPI es la hipótesis de las aminas biógenas. Es concebible que las lesiones isquémicas interrumpen las proyecciones que ascienden desde el mesencéfalo y el tronco encefálico, lo que reduce la biodisponibilidad de las aminas serotonina, dopamina y norepinefrina. La acetilcolina también estaría implicada³⁵.

Con respecto al empleo de antidepresivos, la evidencia derivada de la práctica clínica muestra que su empleo en pacientes con DPI está lejos de un uso óptimo, detectándose que menos de la mitad de los pacientes con síntomas clínicamente relevantes de depresión están siendo tratados con antidepresivos entre uno y tres años después de haber sufrido el ictus^{25,36,37}. De manera más concreta, solo entre el 23 y el 49% de los supervivientes a un ictus que presentaron síntomas depresivos clínicamente relevantes habían recibido tratamiento antidepresivo en los 12 meses siguientes al ictus^{25,36,38}. En aquellos pacientes con DPI tratados con antidepresivos, los resultados de diferentes estudios muestran una asociación entre mayor severidad de la DPI y mayores tasas de uso de antidepresivos, posiblemente debido a una mayor facilidad para su detección y una mayor necesidad de tratamiento³⁹.

De manera sorprendente, llama también la atención el hecho de que entre el 53 y el 68% de los supervivientes a un ictus recibe tratamiento antidepresivo en ausencia de sintomatología depresiva^{36,37,40}. Este desajuste, o falta de precisión en la selección del tratamiento antidepresivo, también parece persistir más allá del primer año tras el ictus, con pruebas que demuestran que hasta cinco años después, solo entre el 22-26% de los supervivientes de ictus deprimidos declararon recibir tratamiento antidepresivo, mientras que el 59-72% de los que no padecían DPI sí lo recibieron^{38,41,42}. Para la proporción de supervivientes de ictus no deprimidos tratados con antidepresivos, estos resultados podrían indicar que su prescripción fue efectiva y podría haberse llevado a cabo con la intención de prevenir una recaída. Alternativamente, podría sugerir que los antidepresivos fueron eficaces, pero su administración no se interrumpió después de la remisión del episodio depresivo, o que supervivientes de un ictus sin DPI pudieron haber recibido tratamiento antidepresivo sin una indicación clara.

Este desajuste en las cifras entre el uso y la necesidad de antidepresivos podría estar relacionado con el hecho de que estos, especialmente los ISRS, se usan

Tabla 1. Principales estudios y ensayos clínicos de fármacos antidepresivos en migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y depresión postictus

Grupo	Antidepresivos	Dosis (mg/día)	Patología	Estudio	Resultados
ISRS	Citalopram	10-40	Migraña	Banzi et al. 2015 ¹	En general, tendencia a mayor eficacia que placebo en el tratamiento de la depresión asociada a las enfermedades estudiadas
	Escitalopram	10-20	Esclerosis múltiple	Mitsonis et al. 2009 ²	
	Paroxetina	20-50		Ehde et al. 2008 ³	
	Sertralina	50-200	Patten, 2009 ⁴		
	Fluoxetina	20-60	Enfermedad de Parkinson	Bomasang-Layno et al. 2015 ⁵ Agüera-Ortiz et al. 2021 ⁶	
			Depresión postictus	Paolucci et al. 2013 ⁷ Dennis et al. 2019 ⁸ Lundström et al. 2020 ⁹ Richter et al. 2021 ¹⁰	
IRSN	Venlafaxina	75-150	Migraña	Banzi et al. 2015 ¹	Eficacia superior a placebo en la prevención de la migraña
	Duloxetina	30-90	Esclerosis múltiple	Bulut et al. 2004 ¹¹	
				Vollmer et al. 2014 ¹² Aiyer et al. 2017 ¹³ Di Rezze et al. 2012 ¹⁴	Tendencia a mayor eficacia que placebo en el tratamiento de la depresión asociada a la esclerosis múltiple
IRNA	Atomoxetina	40-80	Enfermedad de Parkinson	Weintraub et al. 2003 ¹⁵	Sin diferencia con placebo
IRDN	Bupropión	150-300	Esclerosis múltiple	Siniscalchi et al. 2010 ¹⁶ Solaro et al. 2018 ¹⁷	Mejoría de la apatía y la anhedonia
			Enfermedad de Parkinson	Agüera-Ortiz et al. 2021 ⁶	
Tricíclicos	Nortriptilina	10-75	Migraña	Silberstein et al. 2012 ¹⁸	Eficacia superior a placebo en la prevención de la migraña
	Amitriptilina	10-150	Enfermedad de Parkinson	Jackson et al. 2015 ¹⁹ Bomasang-Layno et al. 2015 ⁵ Dobkin et al. 2011 ²⁰	
Tetracíclicos	Mirtazapina	15-45	Enfermedad de Parkinson	Dobkin et al. 2011 ²⁰ Agüera-Ortiz et al. 2021 ⁶	Eficacia para mejorar el insomnio
Atípicos	Tianeptina	12,5-37,5	Esclerosis múltiple	De Sousa et al. 20028 ²¹ Álamo et al. 2019 ²²	Eficaz para el tratamiento de la depresión asociada a ambas enfermedades
			Enfermedad de Parkinson	Agüera-Ortiz et al. 2021 ⁶	
ISRS plus	Tradozona	50-200	Enfermedad de Parkinson	Agüera-Ortiz et al. 2021 ⁶	Eficacia para mejorar el insomnio
IMAO-B	Selegilina	5-10	Enfermedad de Parkinson	Bomasang-Layno et al. 2015 ⁵ Barone et al. 2015 ²³	Eficacia superior a placebo para la depresión asociada a la enfermedad de Parkinson
	Rasagilina	1			
	Safinamida	50-100			

ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; IRNA: inhibidores de la recaptación de noradrenalina; IRDN: inhibidores de la recaptación de dopamina y noradrenalina; IMAO-B: inhibidores de la monoaminoxidasa B.

también para facilitar otros aspectos de la recuperación posterior, como la recuperación motora junto al tratamiento de la DPI. De hecho, los resultados del ensayo FLAME⁴³, publicado en 2011, sugirieron que la fluoxetina podría favorecer la recuperación funcional, lo que podría haber fomentado un mayor uso de los ISRS fuera de su indicación formal⁷. Sin embargo, otros estudios más re-

cientes, basados en muestras más grandes, no han podido replicar este efecto^{8,9,44}. Además, aunque un potencial uso fuera de indicación de los ISRS podría explicar un cierto sobretreatmento, ello no explicaría el actual infratreatmento con antidepresivos de la DPI, tal como la proporción de supervivientes de ictus con DPI que no reciben tratamiento con antidepresivos.

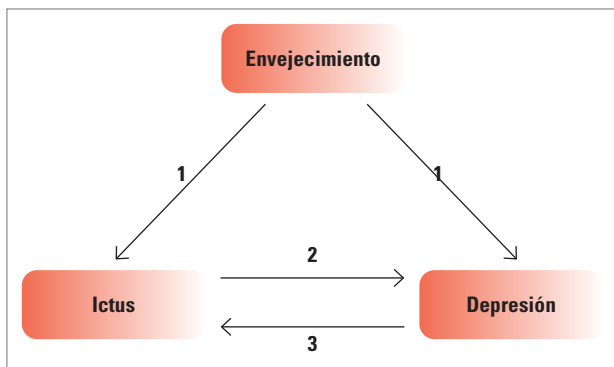


FIGURA 1. Esquema de la interacción entre ictus y depresión. **1:** el envejecimiento incrementa la incidencia de ictus y depresión. **2:** el ictus causa depresión. **3:** la depresión incrementa los efectos negativos del ictus.

No existen guías para el tratamiento de la DPI y la efectividad de las intervenciones no ha sido bien establecida. Hasta la fecha se han utilizado, además de los ISRS, los antidepresivos tricíclicos (ADT), los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO).

La evidencia derivada de ensayos clínicos sugiere que los antidepresivos, especialmente los ISRS, pueden ser efectivos para tratar la DPI y reducir el riesgo de desarrollar síntomas depresivos después del ictus^{8,9,10}. Como se ha comentado, más allá del tratamiento de la DPI en sí misma, se ha hipotetizado que los antidepresivos podrían también mejorar la recuperación funcional del ictus. En este sentido, en modelos animales de ictus los antidepresivos atenúan el crecimiento del infarto, promueven la neurogénesis y tienen efectos neuroprotectores^{45,46}. Por su parte, resultados procedentes de las fases iniciales de investigaciones clínicas de pacientes con ictus agudos y crónicos tratados con ISRS muestran asociaciones favorables con la neuroplasticidad y la recuperación motora^{43,47,48}. Sin embargo, los hallazgos de ensayos clínicos a mayor escala no encuentran que el tratamiento de la DPI con ISRS vaya seguido de una mejoría significativa a nivel funcional después de haber sufrido un ictus⁴⁹⁻⁵¹.

Los resultados de una reciente revisión Cochrane que incluyó 9.168 supervivientes dentro del primer año posterior a haber sufrido un ictus hemorrágico o isquémico mostraron que de los estudios incluidos, 32 ensayos clínicos utilizaron fluoxetina, 11 paroxetina, 8 sertralina, 8 citalopram y 2 escitalopram⁴⁹. La duración del tratamiento varió entre semanas y meses. Los ISRS redujeron las puntuaciones medias de depresión, pero presentaron dos veces más efectos secundarios gastrointestinales comparados con placebo. No hubo diferencias significativas en cuanto al riesgo de sufrir crisis epilépticas. Además, el empleo de ISRS no afectó a la discapacidad o la dependencia y redujo el riesgo de una futura depresión.

En cuanto a su eficacia diferencial, los diferentes estudios que comparan entre sí distintos antidepresivos no

aportan datos que evidencien una superioridad de un fármaco específico frente a otro⁵², lo que dificulta las posibilidades de una adecuada elección. Tampoco se puede afirmar cuál es el fármaco que presenta menos efectos secundarios o por cuanto tiempo deberían ser administrados y a qué dosis⁴⁹. Finalmente, no se dispone de suficientes datos para hacer recomendaciones sobre el riesgo de sangrado, algo de capital importancia en pacientes con ictus hemorrágicos que desarrollan depresión y en pacientes con ictus isquémicos a quienes se prescribe antiagregantes plaquetarios o fármacos anticoagulantes⁵².

ENFERMEDAD DE PARKINSON

La depresión es una manifestación frecuente en los pacientes con EP, llegando a padecerla hasta un 35-50% de todos ellos⁵³. La depresión en la EP causa un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes^{54,55} y se ha asociado a un deterioro cognitivo más rápido, mayores tasas de ansiedad, incremento de la mortalidad⁵⁶ y mayor sobrecarga de los familiares y cuidadores⁵⁷⁻⁵⁹. Se sabe que la depresión puede ser un marcador clínico premotor de la EP⁶⁰. Sin embargo, a pesar del profundo impacto de los síntomas depresivos en la calidad de vida y el funcionamiento cognitivo de los pacientes con EP, la depresión es a menudo no reconocida e insuficientemente tratada^{15,61,62}. Solo un 25% de los pacientes deprimidos reciben tratamiento¹⁵ a pesar de su favorable impacto en la calidad de vida y la discapacidad en la EP⁶³.

Por otra parte, se ha de reconocer que a pesar de la alta prevalencia de depresión en la EP y su impacto negativo sobre la funcionalidad y la calidad de vida, existe una limitada evidencia de la seguridad y eficacia de los antidepresivos en esta población de pacientes. No abundan los ensayos clínicos controlados y los informes de práctica clínica; los estudios disponibles muestran limitaciones importantes derivadas del pequeño tamaño de las muestras, la corta duración de los ensayos o la disparidad en los criterios diagnósticos de depresión utilizados^{64,65}. Los fármacos más estudiados han sido los ISRS y los ADT. Menos frecuentes son los estudios que valoran el efecto de los IRSN, trazodona, atomoxetina o agonistas dopaminérgicos^{5,66}.

Los antidepresivos más frecuentemente prescritos en la EP son los ISRS, seguidos de mirtazapina y ADT como nortriptilina⁶⁷. Sin embargo, los ISRS a menudo se usan con precaución debido a los informes de algunos estudios preclínicos y clínicos que informaron de un empeoramiento del parkinsonismo^{68,69}. En este sentido, los resultados de una revisión mostraron que los síntomas extrapiramidales en pacientes tratados con antidepresivos serotoninérgicos alcanzaron el 78% en sujetos menores de 65 años, siendo superior en mujeres (57%) que en hombres (43%)⁷⁰. La mayor frecuencia de efectos extrapiramidales se observó con citalopram/escitalopram (22%) y la menor con sertralina (15%), si bien la función motora no se deterioró significativamente.

En cuanto a su eficacia, los resultados de dos metaanálisis de ensayos clínicos sobre la eficacia de los antidepresivos en depresión y EP mostraron evidencias a favor de la eficacia de los ISRS, los ADT y los IMAO-B^{5,71}. Además, ninguno de ellos empeoró los síntomas motores o incrementó la probabilidad de discontinuación del tratamiento⁷¹. Otros estudios han informado de que el mayor efecto sobre los síntomas depresivos se encontró con los IMAO-B, incluidos rasagilina²³ y safinamida⁷².

Por otra parte, entre las recomendaciones derivadas de un grupo de consenso destaca el empleo de antidepresivos también para el tratamiento de otras manifestaciones no motoras de la EP, como: bupropión para el abordaje de la apatía, mirtazapina en caso de insomnio y como orexígeno, trazodona cuando existen problemas de sueño, duloxetina si existe dolor y amitriptilina para combatir la sialorrea⁷³.

Los estudios de comparación entre ISRS y ADT suelen mostrar similar eficacia entre ambos grupos farmacológicos^{74,75}. Se ha argumentado, además, que las propiedades anticolinérgicas de los ADT podrían reducir también el temblor y el insomnio en estos pacientes. Sin embargo, en la actualidad los ADT se recomiendan solamente como tratamiento de segunda línea para la depresión en la EP debido a sus efectos adversos, incluyendo hipotensión ortostática, sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, deterioro de la memoria, alucinaciones y confusión. Dentro de este grupo farmacológico, la nortriptilina constituiría la opción más segura dado su bajo perfil de efectos anticolinérgicos⁷⁶.

En un reciente consenso de expertos, los antidepresivos ISRS, IRSN (venlafaxina, desvenlafaxina y duloxetina), vortioxetina, bupropión, mirtazapina, tianeptina y los agonistas dopaminérgicos (pramipexol, ropinirol y rotigotina) se consideraron opciones farmacológicas eficaces y bien toleradas para el tratamiento de la depresión en la EP. Dentro de los ISRS, hubo consenso en calificar a sertralina como el fármaco más seguro. Por el contrario, los ADT fueron considerados como antidepresivos no seguros debido a sus efectos secundarios y, por lo tanto, no deberían ser prescritos⁶.

En conclusión, los antidepresivos son fármacos, en general, seguros y bien tolerados en el tratamiento de la EP, siendo los ISRS (citalopram, escitalopram, paroxetina) y los IRSN (venlafaxina, duloxetina) los de mayor frecuencia de uso para el tratamiento de la depresión. Es necesario estar alerta ante la posible aparición de efectos extrapiramidales de los ISRS y de efectos anticolinérgicos de los ADT, como la nortriptilina.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La EM es la enfermedad desmielinizante más frecuente del sistema nervioso central y en su patogénesis están implicados procesos inflamatorios, neurodegenerativos y autoinmunes^{77,78}. La mayoría de los casos se caracterizan por un curso clínico con presencia de recaídas

y remisiones, constituyendo los acontecimientos estresantes de la vida un factor significativo responsable de desencadenar dichas recaídas^{2,79}.

Los pacientes con EM manifiestan frecuentemente síntomas de depresión y ansiedad^{20,80,81}. De hecho, los estudios señalan un 50% de riesgo de depresión mayor a lo largo de la vida de los pacientes con EM⁸², llegando a hacerse presente en alrededor del 25% de ellos^{80,83}. Esta asociación afecta de forma importante a la calidad de vida percibida por los pacientes, de tal forma que se considera que la depresión es, después de la discapacidad, el segundo factor que más afecta a su calidad de vida⁸⁴.

La etiología de la depresión en la EM es probablemente multifactorial y puede incluir componentes biológicos y psicológicos. Por un lado, recibir un diagnóstico de EM puede constituir un factor de riesgo para el desarrollo de depresión derivado del hecho de ser una enfermedad crónica con un curso impredecible⁸⁵. Por otra parte, el daño estructural en curso en el sistema nervioso central de los pacientes con EM puede también contribuir a la sintomatología depresiva⁸⁶. Por todo ello, junto a las estrategias terapéuticas actuales, como las terapias modificadoras de la enfermedad, los antidepresivos se prescriben con frecuencia en pacientes con EM⁸⁷.

Partiendo de esa premisa, los antidepresivos podrían constituir una terapia adyuvante muy prometedora para la EM, ya que una mayor disponibilidad de serotonina puede ser eficaz para revertir el impacto del estrés crónico en la progresión de la enfermedad. En el ámbito clínico, los antidepresivos han demostrado ser eficaces no solo en el abordaje de la depresión comórbida con la EM^{4,88}, sino también para minimizar las recaídas relacionadas con el estrés, como demuestran los ensayos clínicos de escitalopram⁸⁹ o paroxetina³. Otros antidepresivos como tianeptina o vortioxetina, que combinan sus propiedades antidepresivas con un efecto potenciador de la cognición^{22,90}, constituyen una opción de tratamiento, dado que alrededor de la mitad de los pacientes con EM manifiestan deterioro cognitivo²¹.

Los antidepresivos tienen también la capacidad de aliviar otros síntomas presentes en la EM. Por ejemplo, el bupropión puede beneficiar a los pacientes que sufren fatiga, uno de los síntomas más frecuentes en la EM y que más afecta a la calidad de vida^{16,17}. En relación con el dolor neuropático, presente en más del 25% de los pacientes, tanto la duloxetina¹² como la venlafaxina¹³ han demostrado su utilidad para abordar este síntoma. En relación con el síndrome de la vejiga hiperactiva, precursor de la incontinencia urinaria, se ha observado que la duloxetina resultó eficaz para mejorar esta manifestación¹⁴.

En definitiva, la evidencia sugiere que los antidepresivos no son solo efectivos para tratar la depresión en pacientes con EM, sino que también son eficaces para aliviar otros síntomas altamente estresantes y frecuentes⁹¹. Además, los antidepresivos incluso han mostrado poder alterar el curso de la enfermedad y retrasar su progresión al frenar las recaídas relacionadas con el estrés⁸⁹.

PREVENCIÓN DE LA MIGRAÑA

La migraña es un trastorno discapacitante que requiere tratamiento para los ataques agudos y con frecuencia precisa de terapia preventiva^{92,93}. Las directrices de la *American Headache Society*⁹⁴, entre otras sociedades, recomiendan esta última en pacientes con frecuentes ataques de migraña incapacitantes (cuatro o más días de cefalea al mes) y otros escenarios, como contraindicación, uso excesivo o acontecimientos adversos del tratamiento sintomático⁹⁵. Un criterio adicional sería la preferencia del propio paciente por el tratamiento preventivo cuando la migraña altera de manera significativa la capacidad funcional y su calidad de vida. Alrededor del 40% de los pacientes con migraña son candidatos a tratamiento preventivo⁹⁶, cuyo objetivo es reducir la frecuencia, duración y gravedad de los ataques, lo que, a su vez, facilitaría el control de los episodios agudos (respuesta al tratamiento sintomático).

La patogénesis de la migraña no es del todo bien conocida, habiéndose implicado alteraciones de los niveles de serotonina y sus receptores en la activación de la vía nociceptiva trigeminovascular^{97,98}. En este sentido, la actuación sobre los receptores de serotonina regularía la respuesta vascular y limitaría la liberación de compuestos vasoactivos, como la sustancia P⁹⁹.

Junto a grupos farmacológicos clásicos como los betabloqueantes, antiepilépticos neuromoduladores, bloqueantes de los canales de calcio y los actuales anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina o su receptor, la amitriptilina y otros antidepresivos tienen indicación preventiva en la migraña o sus comorbilidades.

Los ADT fueron los primeros agentes que demostraron ser eficaces en la prevención de la migraña allá por la década de los sesenta del pasado siglo¹⁰⁰ y han sido de los fármacos más utilizados en la prevención de la migraña¹⁰¹. Al mismo tiempo, los ISRS y los IRSN también se consideran como posibles opciones terapéuticas preventivas en las guías clínicas¹. Su acción preventiva se atribuye principalmente a la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina y al mantenimiento de los niveles de serotonina. De hecho, los antidepresivos con un efecto farmacodinámico agonista de los receptores de 5-HT₂ tienen utilidad en la profilaxis de la migraña¹⁸.

Dentro de los ADT, la amitriptilina, a dosis variables, ha sido el fármaco más estudiado y usado en la prevención de la migraña^{19,102}. A pesar de su mayor frecuencia de uso, cuando se compara su eficacia con los ISRS y los IRSN, los resultados de varios estudios sugieren que no hay diferencia en términos de frecuencia de la migraña o tasas de respuesta^{11,103}. De hecho, los ADT no fueron más eficaces que los ISRS para lograr una reducción del 50% de la frecuencia de migraña¹⁰⁴. Por el contrario, los pacientes tratados con amitriptilina presentan más tendencia a abandonar el tratamiento debido a una mayor incidencia de efectos adversos que los tratados con ISRS o IRSN¹⁰⁵. Es necesario tener también en

cuenta sus posibles efectos sedantes, especialmente en personas mayores, así como la ganancia de peso y la potencial prolongación del intervalo QT¹⁰⁶.

En la práctica clínica se recomienda empezar con una dosis baja del fármaco elegido, que puede incrementarse progresivamente en función del resultado obtenido. Una vez instaurado el tratamiento, debería mantenerse al menos durante tres meses y, generalmente, entre seis y doce meses, antes de proceder a su retirada gradual y progresiva.

CONCLUSIONES

Pese a estar muy extendido, el uso de antidepresivos en neurología es un campo carente aún de una evidencia científica sólida que aclare su papel en el tratamiento de algunas de las enfermedades más frecuentes en la práctica clínica. Sin embargo, los consensos de expertos y la evidencia derivada de su empleo en un entorno real muestran que muchos problemas neurológicos se benefician de un tratamiento antidepresivo, no solo en lo que concierne a la mejoría de los síntomas depresivos acompañantes, sino también por su efecto positivo en la capacidad funcional de los pacientes. Debería promoverse el desarrollo de ensayos clínicos bien diseñados que confirmen las principales indicaciones de los fármacos antidepresivos en neurología.

FINANCIACIÓN

El presente trabajo no ha recibido ninguna subvención oficial, beca o apoyo de un programa de investigación destinados a la redacción de su contenido.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor no comunica conflicto de intereses en relación con el contenido del trabajo.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

El autor declara que para este trabajo no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

El autor declara que en este trabajo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

El autor declara que en este trabajo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial generativa

El autor autor declara que no ha utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

BIBLIOGRAFÍA

- Banzi R, Cusi C, Randazzo C. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;4:CD002919.
- Mitsonis CI, Potagas C, Zervas I, Sfagos K. The effects of stressful life events on the course of multiple sclerosis: A review. *Int J Neurosci*. 2009;119:315-35.
- Ehde DM, KraP GH, Chwastiak L, Sullivan MD, Gibbons LE, Bombardier CH, et al. Efficacy of paroxetine in treating major depressive disorder in persons with multiple sclerosis. *General Hospital Psychiatry*. 2008;30:40-8.
- Patten SB. Antidepressant treatment for major depression in multiple sclerosis. *Int J MS Care*. 2009;11(4):174-9.
- Bomasang-Layno E, Fadlon I, Murray AN, Himelhoch S. Antidepressive treatments for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015;21(8):833-42.
- Agüera-Ortiz L, García-Ramos R, Grandas Pérez FJ, López-Alvarez J, Montes Rodríguez JM, Olazarán-Rodríguez FJ, et al. Focus on Depression in Parkinson's Disease: A Delphi Consensus of Experts in Psychiatry, Neurology, and Geriatrics. *Parkinsons Dis*. 2021;2021:6621991.
- Paolucci S. Role, indications, and controversies of antidepressant therapy in chronic stroke patients. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2013;49:233-41.
- Dennis M, Mead G, Forbes J, Graham C, Hackett M, Hankey GJ, et al. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): A pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2019;393:265-74.
- Lundström E, Isaksson E, Näsman P, Wester P, Mårtensson B, Norrving B, et al. Safety and efficacy of fluoxetine on functional recovery after acute stroke (EFFECTS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020;19:661-9.
- Richter D, Charles James J, Ebert A, Katsanos AH, Mazul-Wach L, Ruland Q, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for the prevention of post-stroke depression: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2021;10:5912.
- Bulut S, Berilgen MS, Baran A. Venlafaxine versus amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine: randomized, double-blind, crossover study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;107:44-8.
- Vollmer TL, Robinson MJ, Risser RC, Malcolm SK. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine for the treatment of pain in patients with multiple sclerosis. *Pain Pract*. 2014;14(8):732-44.
- Aiyer R, Barkin R, Medicine AB-P. Treatment of neuropathic pain with venlafaxine: A systematic review. *Pain Med*. 2017;18(10):1999-2012.
- Di Rezza S, Frasca V, Inghilleri M, Durastanti V, Cortese A, Giacomelli E, et al. Duloxetine for the treatment of overactive bladder syndrome in multiple sclerosis: A pilot study. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35(5):231-4.
- Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2003;16(3):178-83.
- Siniscalchi A, Gallelli L, Tolotta GA, Loiacono D, De Sarro G. Open, uncontrolled, nonrandomized, 9-month, off-label use of bupropion to treat fatigue in a single patient with multiple sclerosis. *Clin Ther*. 2010;32(12):2030-4.
- Solaro C, Gamberini G, Masuccio FG. Depression in multiple sclerosis: Epidemiology, aetiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs*. 2018;32:117-33.
- Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78:1337-45.
- Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R. A comparative effectiveness meta-analysis of drugs for the prophylaxis of migraine headache. *PLoS One*. 2015;10(7):e0130733.
- Mohr DC, Hart SL, Fonareva I, Tasch ES. Treatment of depression for patients with multiple sclerosis in neurology clinics. *Mult Scler*. 2006;12(2):204-8.
- De Sousa EA, Albert RH, Kalman B. Cognitive impairments in multiple sclerosis: A review. *Am J Alzheimer's Dis other Dementias*. 2002;17:23-9.
- Álamo C, García-García P, Lopez-Muñoz F, Zaragoza C. Tianeptine, an atypical pharmacological approach to depression. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2019;12:170-86.
- Barone P, Santangelo G, Morgante L, Onofri M, Meo G, Abbruzzese G, et al. A randomized clinical trial to evaluate the effects of rasagiline on depressive symptoms in non-demented Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol*. 2015;22(8):1184-91.
- García-Alberca JM. Efectos del tratamiento antidepresivo en la cognición de pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Kranion*. 2023;18:27-33.
- Hackett ML, Anderson CS. Frequency, management, and predictors of abnormal mood after stroke: the Auckland Regional Community Stroke (ARCOS) study, 2002 to 2003. *Stroke*. 2006;37:2123-28.
- Ayerbe L, Ayis S, Wolfe CDA, Rudd AG. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2013;202:14-21.
- Jorgensen TSH, Wium-Andersen IK, Wium-Andersen MK. Incidence of depression after stroke, and associated risk factors and mortality outcomes, in a large cohort of danish patients. *JAMA Psychiat*. 2016;73:1032-40.
- Loubinoux I, Kronenberg G, Endres M. Post-stroke depression: mechanisms, translation and therapy. *J Cell Mol Med*. 2012;16(9):1961-9.
- Quaranta D, Marra C, Gainotti G. Post-stroke depression: main phenomenological clusters and their relationships with clinical measures. *Behav Neurol*. 2012;25(4):303-12.
- Mitchell AJ, Sheth B, Gill J. Prevalence and predictors of post-stroke mood disorders: a meta-analysis and meta-regression of depression, anxiety and adjustment disorder. *Gen Hosp Psychiatry*. 2017;47:48-60.
- Gillen R, Tennen H, McKee TE, Gernert-Dott P, Affleck G. Depressive symptoms and history of depression predict rehabilitation efficiency in stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001;82:1645-9.
- Cai W, Mueller C, Li Y, Shen W, Stewart R. Post stroke depression and risk of stroke recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2019;50:102-9.
- Salter K, Andrew McClure J, Mahon H, Foley N, Teasell R. Adherence to Canadian Best Practice Recommendations for Stroke Care: Assessment and Management of Post-stroke Depression in an Ontario Rehabilitation Facility. *Top Stroke Rehabil*. 2012;19:132-40.
- Mortensen JK, Andersen G. Pharmacological management of post-stroke depression: an update of the evidence and clinical guidance. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22:1157-66.
- Medeiros GC, Roy D, Kontos N, Beach SR. Post-stroke depression: a 2020 updated review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020;66:70-80.
- El Husseini N, Goldstein LB, Peterson ED, Zhao X, Pan W, Olson DM, et al. Depression and antidepressant use after stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2012;43:1609-16.
- Eriksson M, Asplund K, Glader E, Norrving B, Stegmayr B, Terént A, et al. Self-reported depression and use of antidepressants after stroke: a National survey. *Stroke*. 2004;35:936-41.
- Bhattacharjee S, Axon DR, Goldstone L, Lee JK. Patterns and predictors of depression treatment among stroke survivors with depression in ambulatory settings in the United States. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27:563-7.
- Ladwig S, Werheid K. Determinants of antidepressant treatment and outpatient rehabilitation within the first year after stroke. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2022;35:135-44.
- Ladwig S, Zhou Z, Xu Y, Wang X, Chow CK, Werheid K, et al. Comparison of treatment rates of depression after stroke versus myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of observational data. *Psychosomatic Medicine*. 2018;80:754-63.
- Paul SL, Dewey HM, Sturm JW, Macdonell RAL, Thrift AG. Prevalence of depression and use of antidepressant medication at 5-years poststroke in the North East Melbourne Stroke Incidence Study. *Stroke*. 2006;37:2854-5.
- Chausson N, Olindo S, Cabre P, Saint-Vil M, Smadja D. Five-year outcome of a stroke cohort in Martinique, French West Indies: Etude Réalisée en Martinique et Centree sur l'Incidence des Accidents vasculaires cérébraux, Part 2. *Stroke*. 2010;41:594-9.
- Chollet F, Tardy J, Albuher J-F. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (flame): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2011;10:123-30.
- Hankey GJ, Hackett ML, Almeida OP, Flicker L, Mead GE, Dennis MS, et al. Safety and efficacy of fluoxetine on functional outcome after acute stroke (AFFINITY): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020;19:651-60.
- McCann SK, Irvine C, Mead GE. Efficacy of antidepressants in animal models of ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2014;45:3055-63.
- Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behav Pharmacol*. 2007;18:391-418.
- Acler M, Robol E, Fiaschi A. A double blind placebo RCT to investigate the effects of serotonergic modulation on brain excitability and motor recovery in stroke patients. *J Neurol*. 2009;256:1152-8.
- Siepmann T, Penzlin AI, Kepplinger J. Selective serotonin reuptake inhibitors to improve outcome in acute ischemic stroke: possible mechanisms and clinical evidence. *Brain Behav*. 2015;5:e00373.
- Legg LA, Tilney R, Hsieh C-F. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(11):CD009286.
- FOCUS Trial Collaboration. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (focus): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2019;393:265-74.
- Graham C, Lewis S, Forbes J. The FOCUS, AFFINITY and EFFECTS trials studying the effect(s) of fluoxetine in patients with a recent stroke: statistical and health economic analysis plan for the trials and for the individual patient data meta-analysis. *Trials*. 2017;18:627.
- Carod-Artal FJ. Depresión postictus (ii). Diagnóstico diferencial, complicaciones y tratamiento. *Rev Neurol*. 2006;42:238-44.
- Reijnders JS, Ehrh U, Weber WE, Aarsland D, Leentjens AF. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(2):183-9.
- Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The PRIAMO study: a multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(11):1641-9.
- Quelhas R, Costa M. Anxiety, depression, and quality of life in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2009;21(4):413-9.
- Hughes TA, Ross HF, Mindham RH, Spokes EG. Mortality in Parkinson's disease and its association with dementia and depression. *Acta Neurol Scand*. 2004;110(2):118-23.
- Muller B, Assmus J, Herlofson K, Larsen JP, Tysnes OB. Importance of motor vs. non-motor symptoms for health-related quality of life in early Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;9(11):1027-32.
- Starkstein SE, Mayberg HS, Leiguarda R, Preziosi TJ, Robinson RG. A prospective longitudinal study of depression, cognitive decline, and physical impairments in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(5):377-82.
- Pontone GM, Bakker CC, Chen S. The longitudinal impact of depression on disability in Parkinson disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016;31(5):458-65.
- Pellicano C, Benincasa D, Pisani V, Buttarelli FR, Giovannelli M, Pontieri FE. Prodromal non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3(1):45-152.
- Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Nonrecognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2002;8(3):193-7.

62. Pachana NA, Egan SJ, Laidlaw K, Dissanayaka N, Byrne GJ, Brockman S, et al. Clinical issues in the treatment of anxiety and depression in older adults with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2013;28(14):1930-4.
63. Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, et al. The impact of treatment of depression on quality of life, disability and relapse in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24(9):1325-32.
64. Seppi K, Chaudhuri KR, Coelho M. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review. *Mov Disord*. 2019;34(2):180-98.
65. Goodarzi Z, Mele B, Guo S. Guidelines for dementia or Parkinson's disease with depression or anxiety: a systematic review. *BMC Neurology*. 2016;16(1):244.
66. Zhuo C, Xue R, Luo L, Ji F, Tian H, Qu H, et al. Efficacy of antidepressive medication for depression in Parkinson disease: a network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(22):e6698.
67. Dobkin RD, Menza M, Bienfait KL, Gara M, Marin H, Mark MH, et al. Depression in Parkinson's disease: symptom improvement and residual symptoms after acute pharmacologic management. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19(3):222-9.
68. Jimenez-Jimenez FJ, Tejero J, Martinez-Junquera G, Cabrera-Valdivia F, Alarcón J, García-Albea E. Parkinsonism exacerbated by paroxetine. *Neurology*. 1994;44(12):2406.
69. Leo RJ. Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*. 1996;57(10):449-54.
70. Hawthorne JM, Caley CF. Extrapyramidal reactions associated with serotonergic antidepressants. *Ann Pharmacother*. 2015;49:1136-52.
71. Mills KA, Green C, DeZube R, Goodson C, Karmarkar T, Pontone G. Efficacy and tolerability of antidepressants in Parkinson's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33(4):642-51.
72. Borgohain R, Szasz J, Stanzone P. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord*. 2014; 29(2):229-37.
73. Peña E, Mata M, López-Manzanares L, Kurtis M, Eimil M, Martínez-Castrillo JC, et al. Antidepressants in Parkinson's disease. Recommendations by the movement disorder study group of the Neurological Association of Madrid. *Neurologia (Engl Ed)*. 2016 Mar 19;S0213-4853(16)00055-4. doi: 10.1016/j.nrl.2016.02.002. Online ahead of print.
74. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord*. 2000;58(1):19-36.
75. Peveler R, Kendrick T, Buxton M, Longworth L, Baldwin D, Moore M, et al. A randomized controlled trial to compare the cost-effectiveness of tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors and lofepramine. *Health Technol Assess*. 2005;9(16):1-134.
76. Starkstein SE, Brockman S. Management of depression in Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord Clin Pract*. 2017;4(4):470-7.
77. Hagemeyer K, Brück W, Kuhlmann T. Multiple sclerosis-remyelination failure as a cause of disease progression. *Histol Histopathol*. 2012;27(3):277-87.
78. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-17.
79. Brown RF, Tennant CC, Dunn SM, Pollard JD. A review of stress-relapse interactions in multiple sclerosis: Important features and stress-mediating and -moderating variables. *Mult Scler*. 2005;11:477-84.
80. Patten SB, Beck CA, Williams JVA, Barbui C, Metz LM. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology*. 2003;61:1524-7.
81. Vattakatchery JJ, Rickards H, Cavanna AE. Pathogenic mechanisms of depression in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci*. 2011;23(3):261-76.
82. Chwastiak L, Ehde DM, Gibbons LE, Sullivan M, Bowen JD, Kraft GH. Depressive symptoms and severity of illness in multiple sclerosis: Epidemiologic study of a large community sample. *Am J Psychiatry*. 2002;159(11):1862-8.
83. Marrie RA, Reingold S, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sorensen PS, et al. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple Sclerosis J*. 2015;21:305-17.
84. Berrigan LI, Fisk JD, Patten SB, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, et al. Health-related quality of life in multiple sclerosis: Direct and indirect effects of comorbidity. *Neurology*. 2016;86(15):1417-24.
85. Bronnum-Hansen H, Stenager E, Nylev Stenager E. Suicide among Danes with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2005;76(10):1457-9.
86. Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(4):469-75.
87. Raissi A, Bulloch AGM, Fiest KM, McDonald K, Jetté N, Patten SB. Exploration of undertreatment and patterns of treatment of depression in multiple sclerosis. *Int J MS Care*. 2015;17(6):292-300.
88. Fiest KM, Walker JR, Bernstein CN, Graff LA, Zarychanski R, Abou-Setta AM, et al. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Related Disord*. 2016;5:12-26.
89. Mitsonis CI, Zervas IM, Potagas CM, Mitropoulos PA, Dimopoulos NP, Sfagos CA, et al. Effects of escitalopram on stress-related relapses in women with multiple sclerosis: An open-label, randomized, controlled, one-year follow-up study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010;20(2):123-31.
90. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(10):1557-67.
91. Nathoo N, Mackie A. Treating depression in multiple sclerosis with antidepressants: A brief review of clinical trials and exploration of clinical symptoms to guide treatment decisions. *Multiple Sclerosis Related Disord*. 2017;18:177-80.
92. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001;41:646-57.
93. Henry P, Auray JP, Gaudin AF, Dartigues JF, Duru G, Lanteri-Minet M, et al. Prevalence and clinical characteristics of migraine in France. *Neurology*. 2002;59:232-7.
94. American Headache Society. The American Headache Society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2019; 59:1-18.
95. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68:343-9.
96. Lipton RB, Silberstein S. Migraine headache: diagnosis and current and emerging preventive treatments. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2018;20(Suppl. E1):li17059su1c
97. Segelcke D, Messlinger K. Putative role of 5-HT2B receptors in migraine pathophysiology. *Cephalalgia*. 2017;37:365-71.
98. Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia*. 2007;27:1293-300.
99. Rufo-Campos M. Fisiopatología de la migraña. *Rev Neurol Clin*. 2001;2:263-71.
100. Lance JW, Curran DA. Treatment of chronic tension headache. *Lancet*. 1964;1:1236-9.
101. Punay NC, Couch JR. Antidepressants in the treatment of migraine headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2003;7:51-4.
102. Silberstein SD. Migraine: preventive treatment. *Curr Med Res Opin*. 2001;17(Suppl 1):S87-S93.
103. Bank J. A comparative study of amitriptyline and fluvoxamine in migraine prophylaxis. *Headache*. 1994;34:476-8.
104. Jackson JL, Shimeall W, Sessums L. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c5222.
105. Xu XM, Liu Y, Dong MX, Zou DZ, Wei YD. Tricyclic antidepressants for preventing migraine in adults. *Medicine*. 2017; 96:22(e6989).
106. Santos-Lasaosa S, Pozo-Rosich P, editores. Manual de Práctica clínica en Cefaleas. Recomendaciones Diagnóstico-Terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2020. Ediciones SEN; 2020.



Neuropsicología de la percepción humana del tiempo

Neuropsychology of human perception of time

Saul Martínez-Horta

Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Resumen

La percepción del tiempo juega un papel central dentro del conjunto de procesos que rigen la construcción de la realidad que experimentamos. A pesar de ser un fenómeno cotidiano, seguimos sin disponer de un modelo que lo explique en su totalidad. Pero tanto las aproximaciones basadas en modelos neurocognitivos como el estudio de la función normal y alterada del sistema nervioso nos han permitido conceptualizar y entender muchos de los mecanismos necesarios para que el ser humano sea capaz de experimentar, estimar y comprender el tiempo. En este trabajo se desarrollan de manera unificada algunos de los modelos neurocognitivos esenciales para comprender los procesos que rigen la percepción del tiempo, se describe la arquitectura neuronal implicada en la percepción del tiempo y los procesos que de ella dependen y, finalmente, se revisa la fenomenología más compleja o atípica con la que las alteraciones de la percepción del tiempo se pueden presentar en un contexto clínico.

Palabras clave: Tiempo. Percepción. Distorsión temporal. Neuropsicología.

Abstract

Time perception plays a central role within the set of processes that govern the construction of the reality we experience. Despite being an everyday phenomenon, we still lack a comprehensive model that explains it entirely. However, both neurocognitive model-based approaches and the study of the normal and altered function of the nervous system have allowed us to conceptualize and understand many of the mechanisms necessary for humans to experience, estimate, and comprehend time. In this review, we develop a unified framework for some of the essential neurocognitive models to understand the processes underlying time perception; we describe the neuronal architecture involved in time perception and the processes it relies on; and, finally, we examine the more complex or atypical phenomenology in which alterations of time perception may manifest in a clinical context.

Keywords: Time. Perception. Time distortion. Neuropsychology.

Autor de correspondencia:
Saul Martínez-Horta
E-mail: smartinezho@santpau.cat

Fecha de recepción: 24-06-2023
Fecha de aceptación: 01-07-2023
DOI: 10.24875/KRANION.M23000060

Disponible en internet: 21-09-2023
Kranion. 2023;18:116-21
www.kranion.es

INTRODUCCIÓN

La experiencia subjetiva de la realidad depende de cómo distintos procesos participan en la construcción de nuestro mundo interno mediante la atribución de significado a todo aquello que impacta sobre nuestros sistemas de registro sensorial¹. Uno de los componentes indisolubles de nuestra percepción de la realidad es la forma en que experimentamos el tiempo.

La percepción del tiempo define la experiencia subjetiva de cómo los seres humanos interpretamos y sentimos la duración de un determinado suceso y cómo ubicamos los eventos vividos en un segmento particular de nuestra historia². Esta capacidad para percibir, estimar, recordar y ser conscientes del tiempo define un elemento central del conjunto de procesos con los que dotamos de significado a la realidad³. Los primeros signos de desarrollo de la percepción del tiempo ya existen a una edad temprana, perfeccionándose durante la adolescencia y desplegándose de forma plena durante la edad adulta^{4,5}. Pero, a pesar de ser un acto cotidiano, el conocimiento relativo a los sistemas que contribuyen a la percepción humana del tiempo es relativamente limitado⁶.

De un modo similar a como hoy en día conceptualizamos otras dimensiones de la percepción humana, la sensación subjetiva de paso del tiempo también resulta fácilmente distorsionada por múltiples factores^{1,7}. La distorsión en la percepción del tiempo no define necesariamente un estado patológico, sino una característica inherente a la percepción humana. Sin embargo, determinadas anomalías en la estimación del tiempo pueden también ser consecuencia de cambios patológicos en el sustrato neurobiológico que contribuye a este proceso¹. Cuando ello deriva en distorsiones significativamente alejadas de la fenomenología de la distorsión cotidiana y benigna, entonces hablamos de alteraciones de la percepción del tiempo². Este tipo de distorsiones han sido objetivadas en distintas condiciones patológicas, contribuyendo al desarrollo de modelos más sofisticados relativos a este proceso. En cualquier caso, seguimos sin disponer de un modelo universal y definitivo que explique de manera precisa la relación entre el funcionamiento del sistema nervioso y la experiencia del tiempo.

MODELOS NEUROCOGNITIVOS DE LA PERCEPCIÓN DEL TIEMPO

La aproximación conceptual a los procesos que rigen la percepción y la estimación del tiempo que ha predominado durante las últimas décadas se basa en la supuesta existencia de un sistema neuronal equivalente a un reloj central interno cuya frecuencia de conteo sustentaría la estimación del paso del tiempo⁸; no obstante, sin contemplar la participación de otros componentes esta aproximación resulta demasiado simple como para explicar la percepción del tiempo y sus distorsiones.

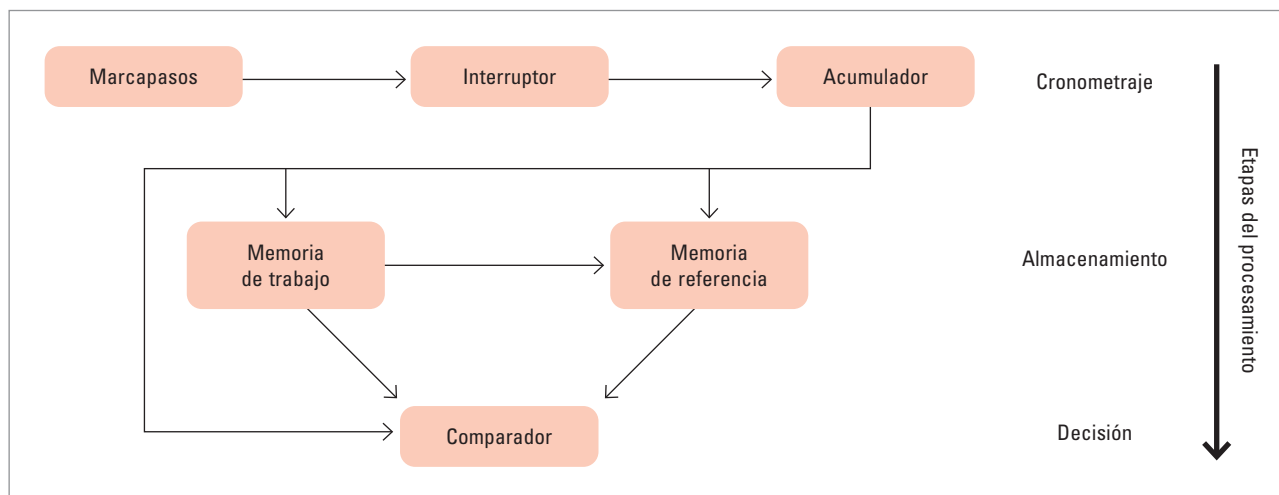
Los modelos neurocognitivos actuales asumen que determinadas redes neuronales mantienen una actividad oscilatoria regular a lo largo del tiempo, actuando como un mecanismo esencial de conteo del reloj interno^{7,9}. Pero esta aproximación requiere toda una serie de componentes que permitan entender la secuencia de procesos que transforman los cambios en la actividad oscilatoria de una red en una percepción de tiempo¹⁰. Uno de los modelos más aceptados es la Teoría de la expectativa escalar (TES), cuyo desarrollo da continuidad a las primeras aproximaciones mecanicistas relativas a los modelos basados en un reloj u oscilador temporal interno^{11,12}. La TES se fundamenta en la interacción de un conjunto de componentes esenciales, cada uno de los cuales participaría en tres procesos necesarios para estimar y percibir el tiempo (Tabla 1, Fig. 1).

Acorde a la TES, el componente de «marcapasos» refiere a una propiedad neuronal que emite pulsos/oscilaciones regulares a una determinada frecuencia constante. El inicio de un evento determinaría que el componente «interruptor» diese paso al acceso de los pulsos/oscilaciones al componente «acumulador», donde se irían registrando los pulsos emitidos. La «cantidad» de oscilaciones regulares representadas en este acumulador se emplearía para estimar el intervalo de tiempo acumulado como unidades de pulsos almacenados. La finalización del evento daría lugar a la activación del componente de memoria de trabajo, que se compararía con la información disponible en el componente de memoria de referencia de las escalas temporales, donde estarían contenidas las representaciones de los intervalos de tiempo conocidos o las expectativas temporales¹³. La decisión o estimación del tiempo sería consecuencia de la comparación entre las unidades almacenadas en el acumulador y las unidades esperadas acorde a la referencia de las escalas temporales.

Atendiendo al necesario desarrollo conceptual en torno a la sensación y consciencia del tiempo, más recientemente se han incorporado componentes como la memoria, la atención o la toma de decisiones al marco teórico de la TES^{13,14}. En este sentido, resulta especialmente relevante el Modelo de puerta atencional, que propone que la atención juega un papel fundamental en la percepción del tiempo mediando directamente la relación marcapasos-acumulador y memoria. Haciendo analogía con el papel que juega la atención en la memoria mediante el efecto que ejerce sobre la profundidad del procesamiento de la información, la codificación, el almacenamiento y la calidad de la información incorporada en la memoria, la atención tendría también aquí un rol esencial a efectos de facilitar el acceso de los pulsos al acumulador¹⁵. De este modo, sin recursos atencionales que trabajasen sobre los pulsos que incorporar, se perderían pulsos emitidos por el marcapasos, dando lugar a una impresión de contracción del tiempo secundaria a una menor cantidad de pulsos acumulados. En contraposición, la focalización de la atención a un estímulo permi-

TABLA 1. Esquema de los procesos y componentes de la teoría de la expectativa escalar

Proceso	Componentes	
Cronometraje	Marcapasos	Interruptor
Almacenamiento	Memoria de trabajo/acumulador	Memoria de referencia
Decisión	Comparador	

**FIGURA 1.** Modelo de procesamiento de la información en la teoría de la expectativa escalar (adaptada de Gibbon et al., 1984¹¹).

tiría que una mayor cantidad de información se codificase en la memoria traduciendo en una percepción del tiempo relativo a ese evento más largo.

Este modelo teórico encaja bien con el Modelo corporeizado de percepción del tiempo. El modelo sugiere que la percepción del tiempo se nutre de la forma en que interactuamos con el mundo y en cómo las experiencias físicas y sensoriales, como el movimiento, la acción y las sensaciones viscerales, influyen en la percepción del tiempo¹⁶. Así, una actividad física o un estado emocional intenso incrementarían la frecuencia de pulsos del marcapasos derivando en una sobreestimación del tiempo, mientras que un proceso con gran carga cognitiva podría interferir la atención dirigida al marcapasos, dando lugar a una percepción del tiempo reducida⁶. Sobre esta idea merece la pena introducir el concepto de *buffer* o almacén interoceptivo como sistema necesario para almacenar sensaciones internas y sus características (p. ej., duración) relacionadas con eventos en particular¹⁷.

ARQUITECTURA NEURONAL DE LA PERCEPCIÓN DEL TIEMPO

Una parte esencial del fenómeno relativo a la percepción del tiempo tiene que ver con la interacción de distintas áreas corticales con los sistemas que configuran el marcapasos o reloj interno, junto con los sistemas que a su vez interactúan con este marcapasos (p. ej., memoria de trabajo, atención, memoria a largo plazo, etc.)¹⁸.

La corteza prefrontal juega un papel esencial en los procesos de acceso y recuperación de la información relativa a eventos y, por ello, en tanto que existe una clara dependencia entre memoria, estimación y percepción del tiempo, la corteza prefrontal y toda la arquitectura fronto-subcortical participa activamente en la apreciación del tiempo¹⁹. La corteza prefrontal también sustenta el mantenimiento y la alternancia del foco atencional, permitiendo que el conteo de pulsos y la codificación de la información resulten efectivas, del mismo modo que contribuye a los procesos de monitorización, predicción y estimación²⁰. Pero, incuestionablemente, uno de los procesos con mayor dependencia prefrontal es el papel que esta región juega en la formación de representaciones mentales y en la organización coherente de dichas representaciones acorde a secuencias temporales.

Determinadas poblaciones de neuronas de los ganglios basales exhiben una actividad oscilatoria rítmica que tiende a sincronizarse con la actividad oscilatoria talámica y cortical, definiendo un hipotético, pero plausible, componente del marcapasos interno²¹. Paralelamente, la actividad oscilatoria de los ganglios basales muestra patrones de sincronización y desincronización con el inicio, el mantenimiento y la finalización de los actos motores y cognitivos, siendo esencial para la anticipación y la estimación de la dimensión temporal que acompaña al movimiento y la cognición. Diversos trabajos han demostrado que los ganglios basales juegan un papel central en el procesamiento de unidades temporales en el orden de

TABLA 2. Clasificación y fenomenología de las distorsiones del tiempo y de las anomalías temporales

Distorsión del tiempo	Descripción	Ejemplo
Tipo I	Errores retrospectivos en la valoración del tiempo	Tener la sensación de que el verano del año pasado fue ayer
Tipo II	Incapacidad para evaluar correctamente el paso del tiempo en curso	Sobrestimar o subestimar significativamente las duraciones
Tipo III	Incapacidad para percibir el paso del tiempo en curso («retención»)	No tener idea de cuánto tiempo ha pasado o a qué velocidad está pasando
Tipo IV	Fenómenos de cámara rápida y cámara lenta	Experimentar el tiempo como acelerado o desacelerado en el aquí y ahora
Tipo V	Alteraciones extrañas de la percepción del tiempo	Tener la sensación de que el tiempo se detiene, o se mueve en círculos, o va hacia atrás

Anomalías temporales	Descripción	Ejemplo
Tipo I	Desorientación temporal	No saber qué día es, no saber qué hora es
Tipo II	Experiencia de desfase temporal	No recordar el tramo de tiempo anterior
Tipo III	Taquipsiquia	Experimentar que el tiempo se acelera o se ralentiza, pero en consonancia con el estado mental y físico general de la persona
Tipo IV	Delirio temporal	Estar convencido de que el pasado nunca ha existido, de que el futuro nunca llegará, de que el tiempo es discontinuo
Tipo V	Reduplicación del tiempo	Estar convencido de que se vive simultáneamente en el presente y en otro tiempo
Tipo VI	Agnosia temporal	Incapacidad para comprender el concepto de tiempo y/o cronología
Tipo VII	Experiencia mística del tiempo	Experimentar que se vive en un presente eterno

Adaptada de Blom et al., 2021³².

milisegundos o de pocos segundos, viéndose esta función modulada por la disponibilidad dopaminérgica, tal como perfectamente ilustra la sobreestimación e infraestimación del tiempo que puede producirse en condiciones de *on* y *off* farmacológico en el contexto de la enfermedad de Parkinson^{1,22,23}.

El surco intraparietal lateral y el giro angular son esenciales en la estimación de las órdenes de magnitud, siendo nodos centrales, por ejemplo, para los procesos aritméticos²⁴. Pero más allá del papel de la corteza parietal lateral en la estimación de la magnitud numérica, está igualmente implicada en la computación de la magnitud relativa al espacio, el tamaño, la velocidad y el tiempo²⁵. En este sentido, posiblemente una de las funciones de la corteza parietal lateral en la estimación del tiempo tenga que ver con su participación en la computación de las soluciones derivadas de las relaciones entre espacio y velocidad de los objetos, donde la idea de «tiempo» es una consecuencia natural esperable de dichas computaciones.

En lo relativo al cerebelo, se cree que de esta estructura dependen dos sistemas implicados en el procesamiento del tiempo: un sistema automático, que actuaría vía circuitos motores cerebelosos y que participaría en el procesamiento de eventos temporales del orden de milisegundos; y un sistema controlado, que relacionaría el cerebelo con regiones frontales y parietales y que sería parte de la arquitectura cerebral dedicada al procesamiento de eventos del orden de minutos⁷.

La memoria episódica tiene una dimensión temporal evidente sobre los recuerdos²⁶. El despliegue de sistemas relacionados con el acceso y la recuperación de la memoria episódica, como el *buffer* episódico, requiere la organización y el almacenamiento de los eventos acorde a un instante en el tiempo. Por ello, el hipocampo y determinadas neuronas hipocámpales tiene una función esencial en la estimación del tiempo, en el dominio temporal de los recuerdos y en la organización temporal de las secuencias de eventos que los componen²⁷.

FENOMENOLOGÍA DE LAS ALTERACIONES DE LA PERCEPCIÓN DEL TIEMPO EN CONTEXTO CLÍNICO

En la enfermedad de Parkinson, numerosos trabajos han demostrado anomalías en el procesamiento y la estimación del tiempo, evidentes en las alteraciones del inicio y el mantenimiento del ritmo, pero también en la estimación de la duración de los eventos¹. En la esquizofrenia, especialmente en pacientes tratados con fármacos antipsicóticos, existe también una notable distorsión de la duración de los eventos respecto a controles sanos que encaja en gran medida con las anomalías detectadas en personas con enfermedad de Parkinson y con la asunción de que el tono dopaminérgico contribuye, por exceso al alza y por defecto a la baja, a la tasa de conteo del marcapasos interno²³. También se han identificado anomalías en la percepción del tiempo en el autismo, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad y la depresión. Toda la evidencia acumulada en torno a este grupo de enfermedades y trastornos puede consultarse en las distintas revisiones que se han publicado al respecto²³.

En relación con la fenomenología con que pueden manifestarse algunas de las alteraciones más atípicas de la percepción temporal en un contexto clínico existe menos información. Las experiencias de desfase temporal o *time-gap experiences* definen, en la mayoría de los casos, fenómenos totalmente normales donde, tras la formación de un hábito en lo relativo a tareas complejas (p. ej., conducir), se realiza la tarea sin plena consciencia o foco atencional dirigido, dando lugar a distorsiones notables sobre el paso del tiempo. Ocasionalmente, estos fenómenos adquieren matices sobredimensionados, como puede suceder en el contexto de fenómenos de amnesia global transitoria²⁸. Las lesiones talámicas, especialmente en el núcleo dorsomedial, y las lesiones parietales derechas pueden asociar el fenómeno conocido como *cronotaxis*^{29,30}. En ausencia de otros déficits o en coocurrencia con déficits que no pueden explicar la *cronotaxis* (p. ej., afasia), los pacientes muestran importantes dificultades para saber la fecha, identificar cuándo sucedió un evento, cuánto tiempo ha durado o está durando la visita o cuánto tiempo es necesario para recorrer una distancia conocida, presentándose el fenómeno no tanto como un fallo de la memoria o de la actualización, sino como una evidente sobreestimación o subestimación del tiempo. Curiosamente, en algunos casos donde, por cuadros mediados por diversas causas, se ha desarrollado un síndrome de Alicia en el país de las maravillas, se han reportado fenómenos tanto persistentes como transitorios de distorsión del tiempo que habitualmente adquieren la forma de dificultades en la capacidad de percibir el paso del tiempo en el momento presente junto a episodios transitorios de fenómenos tipo *quick-motion*, donde tanto el paso del tiempo como los movimientos de uno mismo, de los demás

e incluso el tono de la voz se aceleran dramáticamente como si se tratase de una película a cámara rápida^{31,32}. Estos fenómenos de alteración perceptiva de la velocidad también se han comunicado en la migraña en forma de experiencias de velocidad incrementada, pero también al contrario, a cámara lenta³³. También se han publicado anécdotas clínicas donde ambos fenómenos coexisten a la vez³². Finalmente, cabe clasificar las distorsiones del tiempo según el tipo de fenómeno y el tipo de alteración, lo que permite una interesante aproximación a la fenomenología de estos episodios que se sintetiza en la tabla 2.

CONCLUSIONES

La experiencia del tiempo da sentido y coherencia a la experiencia misma de la realidad, a nuestro mundo externo e interno, al pasado, el presente y el futuro. Al igual que sucede con cualquier otro evento inherente a nuestra condición, resulta imposible atribuir la consciencia sobre el tiempo a una estructura cerebral o a un proceso neurocognitivo en particular. Tanto la estimación y la percepción más elemental del paso del tiempo como la integración y la vivencia de la experiencia del tiempo son el resultado de una compleja interacción de sistemas y procesos parcialmente conocidos cuyo funcionamiento hipotetizamos de acuerdo con modelos cognitivos que se despliegan gracias a una compleja interacción de sistemas cerebrales.

Las distorsiones de la percepción del tiempo suceden en contextos de normalidad y en determinados cuadros patológicos, donde ocasionalmente pueden asociar una fenomenología compleja y atípica, pero que es preciso conocer.

Aun sin tener un modelo definitivo que explique cómo se origina la experiencia del tiempo cronológico, se dispone de modelos bien establecidos que permiten diseccionar los procesos que contribuyen a dicha experiencia. Desde una perspectiva neuropsicológica, podemos explorar la percepción del tiempo en el contexto clínico más allá de la mera identificación del síntoma o del fenómeno, adentrándonos en la valoración de los procesos cuya disfunción aislada puede explicar la alteración de la percepción del tiempo. En cualquier caso, debemos continuar construyendo modelos más completos y sólidos en torno a los procesos que rigen la percepción del tiempo, así como profundizar en las implicaciones que determinadas manifestaciones relativas a la distorsión del tiempo juegan en la expresión clínica de las enfermedades con que trabajamos.

FINANCIACIÓN

El presente trabajo no ha recibido ninguna subvención oficial, beca o apoyo de un programa de investigación destinados a la redacción de su contenido.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor no comunica conflicto de intereses en relación con el contenido del trabajo.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

El autor declara que para este trabajo no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

El autor declara que en este trabajo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

El autor declara que en este trabajo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial generativa

El autor declara que no ha utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni en la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

BIBLIOGRAFÍA

- Allman MJ, Meck WH. Pathophysiological distortions in time perception and timed performance. *Brain*. 2012;135(Pt 3):656-77.
- Meck WH. Neuropsychology of timing and time perception. *Brain Cogn*. 2005;58(1):1-8.
- Block RA, Gruber RP. Time perception, attention, and memory: A selective review. *Acta Psychol (Amst)*. 2014;149:129-33.
- Bahrick LE, Flom R, Lickliter R. Intersensory redundancy facilitates discrimination of tempo in 3-month-old infants. *Dev Psychobiol*. 2002;41(4):352-63.
- Hillenbrand J, Minifie FD, Edwards TJ. Tempo of spectrum change as a cue in speech-sound discrimination by infants. *J Speech Hear Res*. 1979;22(1):147-65.
- Di Lerna D, Serino S, Pezzulo G, Pedrolì E, Cipresso P, Riva G. Feel the time. Time perception as a function of interoceptive processing. *Front Hum Neurosci*. 2018;12:74.

- Ivry RB, Spencer RM. The neural representation of time. *Curr Opin Neurobiol*. 2004;14(2):225-32.
- Meck WH. Selective adjustment of the speed of internal clock and memory processes. *J Exp Psychol Anim Behav Process*. 1983;9(2):171-201.
- Jantzen KJ, Steinberg FL, Kelso JA. Functional MRI reveals the existence of modality and coordination-dependent timing networks. *Neuroimage*. 2005;25(4):1031-42.
- Buonomano DV, Laje R. Population clocks: Motor timing with neural dynamics. *Trends Cogn Sci*. 2010;14(12):520-7.
- Gibbon J, Church RM, Meck WH. Scalar timing in memory. *Ann N Y Acad Sci*. 1984;423:52-77.
- Treisman M, Faulkner A, Naish PL, Brogan D. The internal clock: Evidence for a temporal oscillator underlying time perception with some estimates of its characteristic frequency. *Perception*. 1990;19(6):705-43.
- Staddon JE, Higa JJ. Time and memory: Towards a pacemaker-free theory of interval timing. *J Exp Anal Behav*. 1999;71(2):215-51.
- Brown SW. Time perception and attention: The effects of prospective versus retrospective paradigms and task demands on perceived duration. *Percept Psychophys*. 1985;38(2):115-24.
- Wearden JH, O'Rourke SC, Matchwick C, Min Z, Maeers S. Task switching and subjective duration. *Q J Exp Psychol (Hove)*. 2010;63(3):531-43.
- Droit-Volet S, Gil S. The time-emotion paradox. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009;364(1525):1943-53.
- Craig AD. Emotional moments across time: A possible neural basis for time perception in the anterior insula. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009;364(1525):1933-42.
- Harrington DL, Zimelman JL, Hinton SC, Rao SM. Neural modulation of temporal encoding, maintenance, and decision processes. *Cereb Cortex*. 2010;20(6):1274-85.
- Genovesio A, Tsujimoto S, Wise SP. Feature- and order-based timing representations in the frontal cortex. *Neuron*. 2009;63(2):254-66.
- Genovesio A, Tsujimoto S, Wise SP. Neuronal activity related to elapsed time in prefrontal cortex. *J Neurophysiol*. 2006;95(5):3281-5.
- Meck WH, Benson AM. Dissecting the brain's internal clock: How frontal-striatal circuitry keeps time and shifts attention. *Brain Cogn*. 2002;48(1):195-211.
- Harrington DL, Castillo GN, Greenberg PA, Song DD, Lessig S, Lee RR, et al. Neuro-behavioral mechanisms of temporal processing deficits in Parkinson's Disease. *PLoS One*. 2011;6(2):e17461.
- Jones CR, Jahanshahi M. Dopamine modulates striato-frontal functioning during temporal processing. *Front Integr Neurosci*. 2011;5:70.
- Husain M, Nachev P. Space and the parietal cortex. *Trends Cogn Sci*. 2007;11(1):30-6.
- Fontes R, Ribeiro J, Gupta DS, Machado D, Lopes-Junior F, Magalhaes F, et al. Time perception mechanisms at central nervous system. *Neurol Int*. 2016;8(1):5939.
- Holscher C. Time, space and hippocampal functions. *Rev Neurosci*. 2003;14(3):253-84.
- Eichenbaum H. Time cells in the hippocampus: A new dimension for mapping memories. *Nat Rev Neurosci*. 2014;15(11):732-44.
- Arena JE, Rabinstein AA. Transient global amnesia. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(2):264-72.
- Spiegel EA, Wycis HT, Orchinik C, Freed H. Thalamic chronotaxis. *Am J Psychiatry*. 1956;113(2):97-105.
- Espinosa-Rueda J, Lambea-Gil A, Gomez-Iglesias P. Cronotaxis como síntoma guía de un infarto talámico medial. *Rev Neurol*. 2022;75(12):383-5.
- Weidenfeld A, Borusiak P. Alice-in-Wonderland Syndrome—a case-based update and long-term outcome in nine children. *Childs Nerv Syst*. 2011;27(6):893-6.
- Blom JD, Nanuashvili N, Waters F. Time distortions: A systematic review of cases characteristic of Alice in Wonderland Syndrome. *Front Psychiatry*. 2021;12:668633.
- Beh SC, Masrour S, Smith SV, Friedman DI. Clinical characteristics of Alice in Wonderland Syndrome in a cohort with vestibular migraine. *Neurol Clin Pract*. 2018;8(5):389-96.



La Medicina atrapada por las palabras: de una neurología basada en criterios a otra basada en biomarcadores

Medicine is trapped by words: from a criteria-based neurology towards a biomarker-based neurology

Luis Querol

Servicio de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Resumen

Los criterios diagnósticos constituyen una herramienta habitual en el diagnóstico de enfermedades donde, como en las neuropatías autoinmunes, no existen biomarcadores útiles. La aparición de biomarcadores diagnósticos específicos en enfermedades tradicionalmente detectadas y clasificadas con base en criterios diagnósticos o documentos de consenso introduce anomalías en la aplicación de los criterios y conduce a la revisión de los paradigmas diagnósticos. La reciente aparición de biomarcadores específicos de enfermedad en diversas enfermedades neurológicas, junto a la previsión de que el uso de estos biomarcadores se generalizará en el futuro, ha llevado a considerar la revisión del papel de la semiología como herramienta precisa tanto para el diagnóstico como para la monitorización de estas enfermedades. En el presente trabajo se describe, utilizando las neuropatías autoinmunes como ejemplo, la evolución desde un paradigma diagnóstico clásico, basado en criterios, hacia uno en el que la aparición de biomarcadores permite, además de mayor precisión diagnóstica, la descripción de nuevos mecanismos fisiopatológicos y herramientas terapéuticas. En ese contexto, se propone la generalización de los biomarcadores específicos en las enfermedades neurológicas como complemento, o incluso sustituto, de la semiología, con el objetivo de progresar en el desarrollo de la neurología de precisión.

Palabras clave: Criterios diagnósticos. Neuropatías autoinmunes. Biomarcadores. Medicina de precisión.

Abstract

Diagnostic criteria constitute a common tool in the diagnosis of diseases, such as autoimmune neuropathies, in which there are no useful biomarkers. The emergence of specific diagnostic biomarkers in diseases traditionally detected and classified based on

Autor de correspondencia:
Luis Querol
E-mail: lquerol@santpau.cat

Fecha de recepción: 26-06-2023
Fecha de aceptación: 02-07-2023
DOI: 10.24875/KRANION.M23000061

Disponible en internet: 21-09-2023
Kranion. 2023;18:122-9
www.kranion.es

diagnostic criteria or with consensus documents introduces anomalies in the application of the criteria and leads to the revision of the traditional diagnostic paradigms. The recent emergence of specific disease biomarkers in various neurological diseases, along with the anticipation that the use of these biomarkers will become widespread in the future, has led to considering the revision of the role of the neurological exam as a precise tool for both diagnosis and monitoring of these diseases. In this review, using autoimmune neuropathies as an example, we describe the evolution from a classical diagnostic paradigm based on clinical criteria to one in which the emergence of biomarkers allows for not only greater diagnostic accuracy but also the description of new pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches. In this context, the generalization of specific biomarkers in neurological diseases is proposed as a complement or even a substitute for the neurological exam, with the aim of advancing in the development of precision neurology.

Keywords: *Diagnostic criteria. Autoimmune neuropathies. Biomarkers. Precision medicine.*

INTRODUCCIÓN: DECONSTRUIR UNA ENFERMEDAD

En el año 2009, al poco de acabar la residencia, mi mentora y directora de tesis doctoral, la profesora Isabel Illa, me comunicó cuál sería el tema de mi tesis. La especialidad de Neurología se escoge, en parte, por la mística de aproximarse a un mejor conocimiento del cerebro y, en parte, por el adanismo de creerse capaz de desentrañar alguno de sus misterios o, peor aún, de poner solución a alguno de sus problemas. El título final fue «Nuevas reactividades antigénicas en neuropatías inmunomediadas»¹. Ni cerebro, ni cognición, ni solución: nervio, antígenos, diagnóstico. La tesis doctoral versaría principalmente sobre la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP en sus siglas en inglés). Es decir, tampoco glamur o fama. Lo bueno: es una enfermedad tratable, con pacientes con quienes poder charlar en igualdad de condiciones y con tiempo de laboratorio, una forma de tomarse un respiro para poder dar el máximo los días de clínica.

En el año 2009 la CIDP era una enfermedad de los nervios periféricos. Era inflamatoria porque en las biopsias de nervio se observan (no siempre) macrófagos y otras células inflamatorias y porque respondía a terapias inmunomoduladoras o inmunosupresoras. Era desmielinizante, no tanto porque la lesión anatomopatológica fundamental fuera la desmielinización segmentaria (ya casi no se hacían biopsias de nervio; ahora aún se hacen menos), sino porque la neurografía mostraba patrones electrofisiológicos típicamente asociados a desmielinización adquirida (latencias distales alargadas, velocidades de conducción lentas, dispersión temporal de los potenciales y bloqueos de la conducción motora, afectación de los segmentos proximales de los nervios, etc.) que servían de piedra angular de los criterios diagnósticos². Era crónica en su curso y desarrollo, pero aún hoy se describen CIDP de inicio agudo (*acute-onset CIDP*) en franca contradicción con las siglas que definen la enfermedad³. Pero, además, la CIDP era idiopática porque no se habían descrito (o no con solidez) factores de riesgo, genes asociados o biomarcadores específicos⁴, aunque se sospechaba que se

trataba de una enfermedad mediada por anticuerpos, porque respondía a las inmunoglobulinas (Ig) endovenosas y a la plasmaféresis⁵, y porque otros investigadores habían demostrado que podía transferirse la enfermedad mediante la inyección de IgG de pacientes a los animales de experimentación⁶. En cualquier caso, mucho por hacer desde el punto de vista de alguien que va a hacer laboratorio y solo una pequeña pega: es una enfermedad rara. Por suerte, aun siendo rara, estaba en el lugar adecuado para abordarla.

Por otro lado, era un momento interesante en la neuroinmunología. En lo que a cambios de paradigma se refiere, probablemente el mejor momento de la neuroinmunología desde la descripción de los primeros tratamientos en la esclerosis múltiple. Acababa de publicarse que los anticuerpos anti-NMDAR (receptores *N*-metil-D-aspartato) eran los responsables de un síndrome que hasta entonces había pasado desapercibido⁷, y esos anticuerpos habían sido descritos con una aproximación experimental que era perfectamente extrapolable a cualquier otra enfermedad autoinmune y teníamos la suerte de contar a su descubridor, Josep Dalmau, entre los colaboradores (y amigos) de mi directora de tesis. Así que la tarea encomendada en la tesis, por analogía con las encefalitis autoinmunes, fue descubrir el antígeno de la CIDP. En una enfermedad desmielinizante el antígeno debería estar en la mielina⁸.

Después de tres años, algún viaje para aprender técnicas y muchísimos intentos fallidos buscando en la mielina y sus antígenos, mi directora, que contaba, entre otras cualidades, con una impresionante intuición, me sugirió, inspirada en los experimentos de Dalmau, que continuara la búsqueda de los autoanticuerpos con neuronas de hipocampo⁹. Neuronas. De hipocampo. En una enfermedad desmielinizante. Del nervio periférico. Y algunas (pocas) neuronas comenzaron a brillar en las inmunocitoquímicas realizadas con suero de pacientes. Aquella intuición llevó al descubrimiento del primer anticuerpo con utilidad clínica en la CIDP (anti-contactina 1) y a que yo pudiera acabar satisfactoriamente la tesis doctoral. Solo había dos pequeños problemas. El momento eureka solo sirvió para explicar tres pacientes de una cohorte de

unos 50. Y aquellos pacientes tenían una CIDP que, en realidad, no parecía una CIDP: eran cuadros agresivos, no respondían a Ig, tenían daño axonal precoz⁹... Ahora sabemos que, más bien, el 2% de todos los pacientes que cumplen criterios diagnósticos de CIDP son positivos para anti-contactina 1. No teníamos ninguna duda de que aquel anticuerpo dirigido contra una proteína del paranodo de Ranvier era patogénico: cuando los anticuerpos salían positivos lo eran consistentemente por varias técnicas y, lo mejor de todo, empezaron a aparecer compañeros que eran capaces de reconocer pacientes que podían tener aquellos anticuerpos con base en las peculiaridades fenotípicas (y acertaban en su predicción). Un anticuerpo que reconoce un antígeno del paranodo de Ranvier, localizado en el axón, ubicuo en los axones mielinizados, tanto del sistema nervioso periférico como del central, y que causa una neuropatía desmielinizante en apenas el 5% de pacientes que cumplen criterios de CIDP. Pero ¿y el resto de pacientes?

Al mismo tiempo que se aceptaba nuestro trabajo, un grupo alemán publicó que unos pocos pacientes con CIDP o síndrome de Guillain-Barré (SGB) tenían anticuerpos antineurofascina (el ligando de contactina-1 en la célula de Schwann)¹⁰. Ellos no consiguieron ver ninguna correlación clínica de aquellos anticuerpos y, quizá porque aún no sabían que la contactina-1 era un antígeno en la CIDP (su trabajo apareció en prensa antes que el nuestro), y porque lo habían detectado en dos enfermedades que, hasta ese momento, se consideraban completamente diferentes (CIDP y SGB), no le dieron valor diagnóstico. Vimos claro que les había pasado lo mismo que a nosotros y nos pusimos a buscar inmediatamente ese anticuerpo en nuestros pacientes. Encontramos cuatro pacientes más con anticuerpos anti-NF155 (una isoforma de neurofascina)¹¹. De nuevo, el 5% de la cohorte. Lo más importante era que entre ellos estaba un paciente que cada vez que entraba por la puerta, antes de encontrar los anticuerpos, Isabel y yo pensábamos que no podía tener lo mismo que las demás CIDP. Tenía un temblor de acción muy llamativo. Y en vez de tener debilidad proximal y distal, la tenía predominantemente distal. Resultó ser que ese temblor, junto a otros elementos fenotípicos, se convirtió en una característica definitoria de los pacientes con anti-NF155¹². Ya teníamos «resuelto» más o menos el 8% de los pacientes con CIDP.

En todas las reuniones y congresos se formulaba la misma pregunta: ¿Cuál es «el» antígeno de la CIDP típica? Es decir, ¿cuál es el anticuerpo que explica la mayor parte de casos, de la manera que los anticuerpos anti-receptor de acetilcolina explican la mayor parte de las miastenias? En el campo sobrevolaba la idea de que habíamos descrito en la CIDP los anticuerpos homólogos a los anti-Musk o anti-LRP4 de la miastenia, pero faltaba el antígeno importante.

En esa línea, un editorial de título esclarecedor acompañó al artículo del grupo alemán que explicaba los pocos casos de CIDP y SGB que se asociaban a anticuerpos

antineurofascina: *Anti-neurofascin antibodies in inflammatory neuropathy: how many needles make a haystack?*¹³.

AGUJAS Y PAJARES. SOBRE ENFERMEDADES Y SÍNDROMES

Aquel editorial fue revelador. Si los que habíamos detectado los anticuerpos no teníamos ninguna duda de que eran relevantes y el problema era que se trataba de agujas en un pajar, el problema lo tenía el pajar, el mismo concepto de CIDP.

En los años siguientes aparecieron nuevas agujas en el pajar: los anticuerpos anti-CASPR1 (proteína 1 asociada a la contactina)^{14,15}, los anticuerpos anti-pan-neurofascina¹⁶ y, más recientemente, los anticuerpos anti-LG14¹⁷. Todos ellos son positivos en no más del 2% de los pacientes que cumplen criterios diagnósticos de CIDP. En total no suman más del 10-15% de todo el espectro de la CIDP, pero suponen una población claramente diferenciada en las características clínicas, anatomopatológicas, genéticas y de respuesta al tratamiento. Pero, además, algunos de esos pacientes tienen variantes muy agresivas, incluyendo necesidad de ventilación mecánica, lo que hace que caigan dentro del espectro del SGB^{18,19}.

Tras un periodo de deliberación en el campo, se consiguieron dos nuevos consensos:

- Los anticuerpos nodo-paranodales (así se han llamado desde su descripción por la localización de los antígenos alrededor del nodo de Ranvier) reconocen un grupo de enfermedades que están a caballo entre la CIDP y el SGB y que tienen peculiaridades lo suficientemente claras como para ser consideradas algo diferente. El nombre que las nuevas guías diagnóstico-terapéuticas dan a esa nueva categoría es el de «nodopatías autoinmunes»³.
- La CIDP, el pajar, la etiqueta taxonómica con la que reconocemos un grupo de pacientes con neuropatías crónicas de patogenia disimmune, no describe una enfermedad sino un síndrome²⁰. Este matiz no es imprescindible para reconocerla y tratarla, pero sí para afrontar su investigación, incluida la investigación en nuevas terapias, y para interpretar los resultados de los estudios experimentales. La CIDP es una categoría creada con base en un consenso entre expertos (los criterios diagnósticos) que se basa en características fenotípicas, no biológicas.

Ser consciente de lo anterior es fundamental cuando un investigador interroga a la naturaleza con preguntas como: ¿cuáles son los factores de riesgo de la CIDP?, ¿qué antígeno leucocitario humano se asocia a la CIDP?, ¿cuál es el antígeno de la CIDP? La naturaleza devuelve el ruido generado por la propia definición de la categoría de partida. La naturaleza devuelve paja. Y, entonces, la investigación tiene que virar hacia un modelo que parta de la excepción, de la anomalía, del caso discrepante, de la

aguja, para así ir entendiendo las partes de un «cajón de sastre» que tiene coherencia médica, que tiene utilidad práctica, pero que no tiene homogeneidad biológica.

Este problema es universal en la Medicina, pero, ante la ausencia de biomarcadores, en ningún lugar más obvio que en la Psiquiatría. Un artículo de revisión del *British Medical Journal* declaró que la esquizofrenia no existe sino como «descripción de síntomas de poca ayuda»²¹, a lo que otro artículo replicó que «decir que la esquizofrenia no existe tiene el mismo valor que decir que la migraña no existe» y que ambos, migraña y esquizofrenia, son conceptos útiles²². La migraña y la esquizofrenia son conceptos clínicos, no mecanicistas o biológicos. Es cierto que los mismos mecanismos biológicos llevan a mismas (o similares) manifestaciones clínicas. Pero mismas manifestaciones clínicas no necesariamente aparecen como consecuencia de procesos biológicos similares.

Los criterios diagnósticos son importantes para organizar el reconocimiento de las enfermedades. A la vez, cuando en una enfermedad aparece un biomarcador diagnóstico inequívocamente asociado a la enfermedad, dejan de ser necesarios los criterios o, de la misma forma que ha pasado en la CIDP, siguen vigentes para reconocer aquellos pacientes del síndrome que aún no tienen marcador diagnóstico conocido. El delicado equilibrio entre *lumpers* y *splitters* (y entre los que piensan que solo lo natural, y no lo conceptual, existe realmente) se va resolviendo en Medicina, sobre todo en la medicina hiperespecializada, a favor de los segundos: es la medicina de precisión.

LA UTOPIA DEL DIAGNÓSTICO MOLECULAR UNIVERSAL

El concepto de medicina de precisión aparece, paradójicamente, por primera vez en PubMed en un artículo del *American Journal of Chinese Medicine* titulado *Scientific advance in acupuncture*²³ donde el autor, de forma muy conveniente, ya propone que hay «enfermedades», como la hipertensión o las cefaleas, en las que subyacen múltiples causas y en las que sería necesaria la aparición de tecnologías diagnósticas que incorporaran no solo la exhaustividad, sino también la longitudinalidad (el artículo habla de «holografías»). Más allá de este anecdótico artículo, las cefaleas suponen un ejemplo paradigmático de enfermedades basadas en criterios²⁴. Aunque empiezan a proponerse biomarcadores, especialmente para la monitorización, su diagnóstico se basa en criterios clínicos, siendo la fuente de información principal la anamnesis del paciente²⁵. Las enfermedades psiquiátricas serían otro ejemplo típico en el que la ausencia de biomarcadores hace que los diagnósticos se basen exclusivamente en la semiología y se oficialicen en forma de «consensos», no exentos de agrias polémicas derivadas, como cualquier consenso, de su relativa arbitrariedad²⁶. Y eso, a pesar de que la migraña o el trastorno bipolar tienen, por ejemplo, una presentación familiar que, con

frecuencia, sugiere procesos autosómicos dominantes, y a que puedan mostrar un impacto en los pacientes superior al que muestran muchas enfermedades en las que los biomarcadores y la precisión diagnóstica molecular se dan por descontadas.

En el extremo opuesto, dentro de la Neurología, tenemos, por ejemplo, las encefalopatías autoinmunes²⁷ o la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT)²⁸. En el primero de los casos se trata de una entidad que ha pasado de ser prácticamente desconocida a describirse dentro del síndrome más de 20 antígenos diferentes, asociados a entidades diferenciadas y con particularidades clínicas, terapéuticas y pronósticas diferenciales. En el segundo de los casos se ha pasado de un síndrome clásico, descrito con base en sus características clínicas y electrofisiológicas, a la descripción de más de 140 genes asociados a diversas variantes de la enfermedad gracias a la aparición de las tecnologías de secuenciación masiva, entre otros avances genéticos. Tanto encefalitis autoinmunes como CMT son síndromes raros y, sin embargo, pueden darse decenas de diagnósticos moleculares precisos y diferentes en cada uno de los dos. Esto mismo, obviamente, es válido para la CIDP o el SGB (los anticuerpos definen varias enfermedades diferenciadas en esos conceptos) y, por supuesto, así será en el resto de grandes síndromes neurológicos tarde o temprano. Encefalitis autoinmunes y CMT representan, además, los dos mecanismos nosológicos capaces de una mayor variabilidad interindividual, y proporcionan la prueba sólida de que el fallo de una molécula es suficiente para causar un síndrome complejo: la inmunología (cualquier molécula del cuerpo, particularmente de la superficie celular, es susceptible de ser atacada de una forma selectiva) y la genética (cualquier proteína o mecanismo regulador existentes son susceptibles a la aparición de mutaciones y, por tanto, de fallos selectivos). En cada tipo celular, tejido u órgano que falla, hay múltiples moléculas específicas de ese tejido (en exclusiva o compartidas con otros tejidos) y, por tanto, cada tejido tiene diversas formas moleculares de enfermar endógenamente, sea por un ataque inmunitario o sea por una mutación. Y dado que cualquier tratamiento que aspire a ser óptimo lo será en tanto en cuanto aborde la fisiopatología de la enfermedad lo más cerca posible de su mecanismo molecular principal, el diagnóstico molecular, la medicina de precisión diagnóstica, se convierte en una necesidad²⁹.

El horizonte a largo plazo sería la caracterización molecular de cada síndrome, pero, seguramente, la primera acción es huir de las narrativas «de enfermedad compleja» en la que, en teoría, múltiples y pequeños factores que aparecen en conjunción llevan a la aparición de una enfermedad³⁰. Hay que empezar a entender que, si bien eso pueda ser cierto para algunas enfermedades comunes en las que la interacción con el ambiente es clave, la gran mayoría de lo que ahora se consideran enfermedades no va a ser diferente a las encefalopatías autoinmunes o al CMT. Ahora ya está claro que, incluso

en los rasgos fenotípicos o en las enfermedades de alta prevalencia o «comunes», las variantes raras tienen efectos mucho mayores y están más fuertemente asociadas a ese rasgo o enfermedad «común»³¹. Si el nervio periférico, una estructura relativamente sencilla tisularmente (y filogenéticamente muy antigua) tiene, de momento, 140 formas diferentes de disfuncionar, nos podemos empezar a imaginar cuántos cientos de formas diferentes tiene el neocórtex de hacerlo, aunque aún no las hayamos sabido encontrar.

LAS PIEDRAS EN EL CAMINO

En la consecución de una Medicina que trate de aproximarse al diagnóstico con precisión y objetividad moleculares existen varios obstáculos.

El primero lo conforman las propias narrativas de cada disciplina. Una buena forma de saber qué tipo de profesionales aspiran a la precisión diagnóstica sería revisar su perfil de peticiones de pruebas. Es llamativo que el umbral para pedir un estudio genético en alguien dedicado a las miopatías sea, prácticamente, que el paciente tenga una hiperCKemia y poco más, mientras que, en cambio, hay pacientes de 40 años, con un infarto completo del territorio de la arteria cerebral media izquierda, cuya etiología del ictus queda clasificada como «indeterminada» tras hacer un Holter, una ecocardiografía, un estudio vascular y un estudio de coagulación no demasiado exhaustivo. Eso sucede a pesar de que haya causas monogénicas causantes de ictus (u otros eventos trombóticos) y de que los pacientes tengan claros antecedentes familiares. En esa diferencia conductual del profesional experto influye el estado de la cuestión de cada disciplina, pero, sobre todo, la voluntad de solucionarlo, de alcanzar ese horizonte de precisión molecular. Es posible que estar ocupado tratando el bosque del ictus, un bosque muy denso y variado en especies, impida ver los árboles. Y es posible también que la causa molecularmente precisa de muchos ictus esté en un tejido distante y del que no se encarga habitualmente el neurólogo. Pero el primer paso es ser consciente de que la narrativa hegemónica respecto a las etiologías no contempla la realización de técnicas o herramientas que, en enfermedades mucho menos graves, es de uso común.

El segundo problema que solucionar es técnico, un problema probablemente transitorio. Los test, inmunológicos, genéticos o de cualquier otro tipo, no son 100% precisos y, en algunos casos, como las técnicas de secuenciación masiva o las técnicas de detección de autoanticuerpos específicos, requieren de un nivel de experiencia muy alto. Es decir, aún hoy, el diagnóstico de una enfermedad, incluso de aquellas con mecanismos moleculares perfectamente descritos, requiere que el biomarcador aparezca en el contexto clínico apropiado²⁹. La descripción de anticuerpos asociados a encefalopatías autoinmunes en pacientes con esquizofrenia³² o de anticuerpos nodo-paranodales en pacientes con neuropatías

diabéticas o genéticas^{33,34} ha llevado al tratamiento innecesario, en ocasiones agresivo, de pacientes que lo que necesitaban era una técnica de confirmación del autoanticuerpo o una aproximación clínico-inmunológica experta, en lugar de asignar al biomarcador un valor indiscutible. Aunque con menos implicaciones terapéuticas, lo mismo sucede con las enfermedades genéticas, en las que la aparición de las variantes de significado incierto hace que, con mucha frecuencia, aparezca una incertidumbre diagnóstica incómoda de cara al paciente. Saber transmitir el valor, por el momento aún relativo, de los biomarcadores en cada contexto clínico, forma parte también de una aproximación diagnóstica molecularmente precisa.

El tercer problema deriva del coste y la accesibilidad, pero también este problema será transitorio. Probablemente, en un futuro, a medida que se generalicen los estudios genéticos «preventivos»³⁵, los despistajes neonatales de índole genética³⁶ o el acceso a programas de medicina de precisión poblacionales³⁷, tendremos información molecular disponible desde el primer momento en que el paciente se presente en la consulta. Llegado el momento, utilizaremos la clínica y las pruebas complementarias «de amplio espectro» (la imagen, las analíticas, los biomarcadores de daño tisular, etc.) como pruebas *a posteriori* para detectar lo antes posible la aparición de una enfermedad que un test diagnóstico preciso o un modelo pronóstico han predicho que padeceremos con alta probabilidad³⁸. Esto ya se atisba en varias de nuestras enfermedades, particularmente si tienen tratamiento o lo podrían llegar a tener: desde la esclerosis múltiple^{39,40} a la enfermedad de Alzheimer⁴¹, o en portadores de mutaciones como la polineuropatía amiloidótica familiar³⁸.

Pero el problema más difícil de vencer será, seguramente, el asumir que aquello que hace especial nuestra especialidad, la semiología, a la que en tan justo sitio puso la resonancia magnética y en la que tanto empeño docente hemos puesto, sea una herramienta cada vez menos útil.

¿EL FIN DE LA CLÍNICA?

Un efecto colateral del descubrimiento de biomarcadores cada vez mejores, algo que, hasta hace poco, era impensable en Neurología, es la reaparición del debate sobre si la clínica es o no necesaria. El debate no es nuevo y cada innovación lleva al cuestionamiento del paradigma clásico basado en la anamnesis y la exploración, pero en el momento actual el cambio cualitativo en las pruebas complementarias y, sobre todo, la proximidad de los biomarcadores a la fisiopatología de las enfermedades (algo obvio en los estudios genéticos o los autoanticuerpos, pero también cada vez más claro en los biomarcadores de las enfermedades neurodegenerativas primarias), hacen que pueda ser factible prescindir de la clínica o, al menos, deja de ser necesaria la exhaustividad semiológica de otros tiempos. De la misma forma que

sucedió a raíz del polémico debate en torno a la esquizofrenia, tendremos que declarar que los síndromes neurológicos no existen (pero son conceptos útiles).

Pero no solo los abordajes clínicos, sobre todo en el diagnóstico, pueden verse comprometidos. También algunas pruebas complementarias clásicas. Un ejemplo ilustrativo es la biopsia muscular en las miopatías (la piedra angular del diagnóstico de las enfermedades musculares, el biomarcador *gold standard* para algunas de ellas), que se utiliza cada vez menos en favor de la genética⁴². Ante casos clínicos con debilidad de cinturas y patrón de herencia, cada vez más profesionales, incluidos superespecialistas, solicitan un panel genético o un exoma. La biopsia era lo más cerca que se podía estar de la fisiopatología de una enfermedad muscular hasta que apareció la secuenciación masiva y, por ello, la segunda arrincona a la primera. Solo en el caso de que las mutaciones no sean claramente patogénicas, sino de significado incierto, o los estudios genéticos sean negativos, se realiza la biopsia que, cada vez más, se utiliza como herramienta confirmatoria⁴². De la misma forma que le sucede a la biopsia muscular, otras pruebas «de amplio espectro» como la clínica, la neurofisiología o las pruebas de imagen se emplearán para el fenotipado más minucioso cuando los biomarcadores específicos de enfermedad no sean indiscutibles. Hay mil ejemplos: los datos del electromiograma (EMG) empiezan a ser irrelevantes si aparece un anticuerpo anti-CASPR1; el electroencefalograma llegará a ser innecesario si alguien tiene una crisis epiléptica y una mutación patogénica en el canal de sodio; la resonancia magnética será prescindible en quien presente déficit de memoria y tenga marcadores de líquido cefalorraquídeo inequívocamente asociados a la enfermedad de Alzheimer; y llegará el día en que no todos los pacientes con ictus reciban la misma batería de pruebas «de amplio espectro» si aparece un biomarcador completamente específico de un determinado mecanismo embólico.

¿Y tampoco usaremos la clínica para la monitorización? Como ya se ha mencionado previamente, la detección de una enfermedad, particularmente neurológica, en la que la regeneración del tejido u órgano afectado es limitada, la aspiración, que en algunas enfermedades empieza a ser una realidad, es detectar la enfermedad antes de que aparezca el primer síntoma. El ejemplo paradigmático de éxito son los cribados neonatales, que ante el advenimiento de múltiples terapias génicas exitosas empiezan a expandirse a enfermedades tradicionalmente catastróficas, como la atrofia muscular espinal³⁶. Si detectar el defecto molecular cuanto antes, con el objetivo de empezar terapias sin que haya síntoma alguno, es válido para algunas enfermedades genéticas⁴³; si empieza a contemplarse diagnosticar y tratar la esclerosis múltiple cuando aún no ha habido brotes⁴⁴; si los portadores de polineuropatía amiloidótica se siguen con EMG y ecocardiografías con la esperanza de poder empezar a tratarlos antes del primer síntoma⁴⁵; o

si se propone comenzar las terapias de las enfermedades neurodegenerativas en las fases más precoces que sea posible⁴⁶, no hay motivo para pensar que la clínica deba ser imprescindible en otras enfermedades si llegara el día en que se materializara la utopía del diagnóstico molecular universal.

Pero la clínica, como el EMG, la neuroimagen o la biopsia muscular, seguirán siendo útiles. En unas enfermedades más que en otras, pero en todas cada vez menos.

HACIA UNA NUEVA TAXONOMÍA

Nos encontramos en una etapa de transición desordenada entre un paradigma médico donde, en prácticamente todas las enfermedades, la semiología activaba una serie de criterios clínicos y paraclínicos que, con una probabilidad siempre inferior al 100%, eran capaces de clasificar una enfermedad en una categoría diagnóstica útil para pronosticar y tratar a un paciente. Este paradigma estaba presente en mayor o menor medida en todas las disciplinas médicas, con la parcial salvedad de la especialidad que marca el camino a todas las demás en cuanto a precisión molecular: la Hematología (es difícil diferenciar una purpura trombocitopénica de una plaquetopenia leucémica solo con la semiología). Actualmente tenemos un desorden taxonómico generado por una situación en la que algunas enfermedades ya no requieren prácticamente de la semiología; otras cuentan con un diagnóstico molecular preciso, pero se enmarcan en síndromes más amplios en los que no todos los pacientes tienen un diagnóstico molecular, y otras no tienen biomarcadores de ninguna clase. Cabe tener claro que la principal función de la clínica será, únicamente, hacer de triaje clasificatorio para desencadenar las pruebas que verdaderamente confirmen la enfermedad; es decir, la semiología suficiente para plantear los siguientes pasos diagnósticos. La exhaustividad del fenotipado dependerá de la disponibilidad y precisión de los biomarcadores que nos hagan llegar al diagnóstico molecular, pero, de nuevo, es previsible que cada vez sea menos necesaria la exhaustividad clínica y que la semiología pueda llegar a ser prescindible. En aquellos casos donde el diagnóstico molecular sea inaccesible (por precio o complejidad) o no esté disponible, seguirán siendo importantes las pruebas complementarias de amplio espectro que permitan orientar mejor los siguientes pasos hasta que se llegue al nivel diagnóstico fisiopatológicamente más preciso que se pueda.

En esta nueva taxonomía, el objetivo sería que los algoritmos diagnósticos, actualmente basados en la trayectoria histórica de las descripciones de cada enfermedad, tuvieran una sistemática idéntica, sea cual sea la enfermedad. Entre otras ventajas, la nueva taxonomía facilitaría la automatización del proceso diagnóstico y la identificación de lagunas de conocimiento. Esta sistemática, complementada, si fuera necesario, con el enriquecimiento

de cada rama del árbol taxonómico mediante la recogida sistematizada de detalles clínicos (vía códigos del *Human Phenotype Ontology* o similar) y la clasificación de cada paciente con base en su nivel en la ramificación, facilitarían la asignación de variantes genéticas, autoanticuerpos, patrones moleculares u otros biomarcadores a cada nivel taxonómico.

CONCLUSIONES

La nomenclatura y clasificación de los síndromes y enfermedades está fuertemente condicionada por la trayectoria histórica de la enfermedad, las tecnologías diagnósticas disponibles en cada campo y época histórica, el conocimiento fundamental de las enfermedades, el elevado esfuerzo necesario para sustituir las inercias existentes en cada campo y por las implicaciones a múltiples niveles (organizativos, asistenciales, regulatorios, investigadores, etc.) que tendría sobre el sistema el cambio radical del paradigma. Sin embargo, la aparición de más y mejores biomarcadores, cada vez más próximos a los mecanismos fundamentales de enfermedad que, además, en algunos casos son útiles para la monitorización y la estratificación pronóstica de las enfermedades, junto al aumento de la variedad y la eficacia de las alternativas terapéuticas, así como de la necesidad de tratar cuanto antes enfermedades donde el daño establecido es irreversible, han hecho que los aspectos clínicos, hasta ahora fundamentales para el ejercicio de la Medicina en general y de la Neurología en particular, pasen a un segundo plano o empiecen a no ser considerados imprescindibles para el diagnóstico de las enfermedades neurológicas.

Saber reconocer al hacer investigación fundamental que los resultados obtenidos estarán fuertemente condicionados por un paradigma donde la clasificación de los pacientes sea exclusiva o predominantemente clínica, no quiere decir que la clínica vaya a ser completamente sustituida por las tecnologías diagnósticas. Sin embargo, de la misma manera que las nodopatías autoinmunes ya no son CIDP, el objetivo de los investigadores y profesionales dedicados al estudio de un determinado síndrome o enfermedad deberá ser el de deconstruir molecularmente todas aquellas enfermedades que aún son diagnosticadas con base en criterios clínicos.

FINANCIAMIENTO

Este artículo no ha requerido financiación alguna.

CONFLICTO DE INTERESES

LQ ha recibido fondos de investigación del Instituto de Salud Carlos III – Ministerio de Sanidad (España), CIBERER, GBS-CIDP Foundation International, Fundació la Marató de TV3, UCB y Grifols.

LQ ha proporcionado asesoría como experto a CSL Behring, Novartis, Sanofi-Genzyme, Merck, Annexon, Alnylam, Biogen, Janssen, Lundbeck, ArgenX, UCB, LFB, Avilar Therapeutics, Octapharma and Roche

LQ es investigador principal del ensayo CIDP01/CIDP04 de UCB y es miembro del comité asesor de los ensayos clínicos de Sanofi Genzyme en CIDP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Querol Gutiérrez LA, Illa Sendra I (dir). Nuevas reactividades antigénicas en neuropatías inmunomediadas [tesis doctoral en Internet]. [Barcelona]: Universitat Autònoma de Barcelona, Departament de Medicina; 2013. Disponible en: <https://ddd.uab.cat/record/115302>
2. van den Bergh PYK, Hadden RDM, Bouche P, Cornblath DR, Hahn A, Illa I, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripher. *Eur J Neurol*. 2010;17:356-63.
3. van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, Avau B, Vankrunkelsven P, Allen JA, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. *Eur J Neurol*. 2021; 28(11):3556-83.
4. Brannagan TH. Current diagnosis of CIDP: the need for biomarkers. *J Peripher Nerv Syst*. 2011;16(Suppl 1):3-13.
5. Fehmi J, Bellanti R, Misbah SA, Bhattacharjee A, Rinaldi S. Treatment of CIDP. *Pract Neurol*. 2023;23(1):46-53.
6. Yan WX, Taylor J, Andrias-Kauba S, Pollard JD. Passive transfer of demyelination by serum or IgG from chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy patients. *Ann Neurol*. 2000;47:765-75.
7. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007;61:25-36.
8. Csurhes P a., Sullivan A-A, Green K, Pender MP, McCombe PA . T cell reactivity to P0, P2, PMP-22, and myelin basic protein in patients with Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1431-9.
9. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-García R, Martínez-Hernández E, Díaz-Manera J, Suárez-Calvet X, et al. Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol*. 2013;73:370-80.
10. Man JK, Malotka J, Kawakami N, Derfuss T, Khademi M, Olsson T, et al. Neurofascin as a target for autoantibodies in peripheral neuropathies. *Neurology*. 2012;79:2241-8.
11. Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-García R, Díaz-Manera J, Pardo J, Ortega-Moreno A, et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology*. 2014;82:879-86.
12. Martín-Aguilar L, Lleixà C, Pascual-Goñi E, Caballero-Ávila M, Martínez-Martínez L, Díaz-Manera J, et al. Clinical and laboratory features in anti-NF155 autoimmune nodopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022;9:e1098.
13. Hughes RAC, Willison HJ. Neurofascin antibodies in inflammatory neuropathy: How many needles make a haystack? *Neurology*. 2012;79(23):2224-5.
14. Doppler K, Appeltshäuser L, Villmann C, Martin C, Peles E, Krämer HH, et al. Autoantibodies to contactin-associated protein 1 (Caspr) in two patients with painful inflammatory neuropathy. *Brain*. 2016;139:2617-30.
15. Pascual-Goñi E, Fehmi J, Lleixà C, Martín-Aguilar L, Devaux J, Höftberger R, et al. Antibodies to the Caspr1/contactin-1 complex in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Brain*. 2021;144(4):1183-96.
16. Delmont E, Manso C, Querol L, Cortese A, Berardinelli A, Lozza A, et al. Autoantibodies to nodal isoforms of neurofascin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain*. 2017;140:1851-8.
17. Zhang X, Kira JI, Ogata H, Imamura T, Mitsuishi M, Fujii T, et al. Anti-LGI4 antibody is a novel juxtaparanodal autoantibody for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023;10(2):e200081.
18. Fehmi J, Davies A, Walters J, Lavin T, Keh R, Rossor AM, et al. IgG1 pan-neurofascin antibodies identify a severe yet treatable neuropathy with a high mortality. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(10):1089-95.
19. Stengel H, Vural A, Brunder AM, Heinius A, Appeltshäuser L, Fiebig B, et al. Antipan-neurofascin IgG3 as a marker of fulminant autoimmune neuropathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;6(5):e603.
20. Eftimov F, Lucke IM, Querol LA, Rajabally YA, Verhamme C. Diagnostic challenges in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Brain*. 2020;143(11):3214-24.
21. van Os J. "Schizophrenia" does not exist. *BMJ*. 2016;352:i375.
22. Lawrie SM. "Schizophrenia" is a useful concept. *BMJ*. 2016;352:i1046.
23. Wei LY. Scientific advance in acupuncture. *Am J Chin Med*. 1979;7:53-75.
24. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38:1-211.
25. Demartini C, Francavilla M, Zanaboni AM, Facchetti S, De Icco R, Martinelli D, et al. Biomarkers of migraine: An integrated evaluation of preclinical and clinical findings. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5334.

26. Hauser SL, Johnston SC. DSM-V: Psychodrama on the public stage. *Ann Neurol*. 2013;73:A5-6.
27. Dalmau J, Graus F. Diagnostic criteria for autoimmune encephalitis: utility and pitfalls for antibody-negative disease. *Lancet Neurol*. 2023;22:529-40.
28. Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. *Lancet Neurol*. 2009;8:654-67.
29. Robinson PN. Deep phenotyping for precision medicine. *Hum Mutat*. 2012;33:777-80.
30. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science*. 2019;365:eaav7188.
31. Fiziev PP, McRae J, Ulirsch JC, Dron JS, Hamp T, Yang Y, et al. Rare penetrant mutations confer severe risk of common diseases. *Science*. 2023;380:eabo1131.
32. Lennox BR, Palmer-Cooper EC, Pollak T, Hainsworth J, Marks J, Jacobson L, et al. Prevalence and clinical characteristics of serum neuronal cell surface antibodies in first-episode psychosis: a case-control study. *Lancet Psychiatry*. 2017;4(1):42-8.
33. Martín-Aguilar L, Pascual-Goñi E, Lleixà C, Frasquet M, Argente H, Cano-Abascal A, et al. Antibodies against nodo-paranodal proteins are not present in genetic neuropathies. *Neurology*. 2020;95:e427-e433.
34. Burnor E, Yang L, Zhou H, Patterson KR, Quinn C, Reilly MM, et al. Neurofascin antibodies in autoimmune, genetic, and idiopathic neuropathies. *Neurology*. 2018;90:e31-e38.
35. Teppala S, Hodgkinson B, Hayes S, Scuffham P, Tuffaha H. A review of the cost-effectiveness of genetic testing for germline variants in familial cancer. *J Med Econ*. 2023;26:19-33.
36. Kariyawasam DS, D'Silva AM, Sampaio H, Briggs N, Herbert K, Wiley V, et al. Newborn screening for spinal muscular atrophy in Australia: a non-randomised cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7:159-70.
37. Peplow M. The 100,000 Genomes Project. *BMJ*. 2016;353:i1757.
38. Maia LF, Maceski A, Conceição I, Obici L, Magalhães R, Cortese A, et al. Plasma neurofilament light chain: an early biomarker for hereditary ATTR amyloid polyneuropathy. *Amyloid*. 2020;27(2):97-102.
39. Makhani N, Tremlett H. The multiple sclerosis prodrome. *Nat Rev Neurol*. 2021;17:515-21.
40. Bjornevik K, Munger KL, Cortese M, Barro C, Healy BC, Niebuhr DW, et al. Serum neurofilament light chain levels in patients with presymptomatic multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2020;77(1):58-64.
41. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2016;15:673-84.
42. Wu M-J, Liao W-A, Lin P-Y, Sun Y-T. Muscle biopsy: A requirement for precision medicine in adult-onset myopathy. *J Clin Med Res*. 2022;11(6):1580.
43. Benatar M, Wu J, Andersen PM, Buccelli RC, Andrews JA, Otto M, et al. Design of a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial of tofersen initiated in clinically presymptomatic SOD1 variant carriers: the ATLAS Study. *Neurotherapeutics*. 2022;19:1248-58.
44. Lebrun-Fréney C, Okuda DT, Siva A, Landes-Chateau C, Azevedo CJ, Mondot L, et al. The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria. *Brain*. Published Online First: 2 March 2023. doi:10.1093/brain/awad073
45. Conceição I, Damy T, Romero M, Galán L, Attarian S, Luigetti M, et al. Early diagnosis of ATTR amyloidosis through targeted follow-up of identified carriers of TTR gene mutations. *Amyloid*. 2019;26:3-9.
46. Tariot PN, Lopera F, Langbaum JB, Thomas RG, Hendrix S, Schneider LS, et al. The Alzheimer's Prevention Initiative Autosomal-Dominant Alzheimer's Disease Trial: A study of crenezumab versus placebo in preclinical PSEN1 E280A mutation carriers to evaluate efficacy and safety in the treatment of autosomal-dominant Alzheimer's disease, including a placebo-treated noncarrier cohort. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2018;4:150-60.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Venlbrain Retard 75 mg comprimidos de liberación prolongada. Venlbrain Retard 150 mg comprimidos de liberación prolongada. Venlbrain Retard 225 mg comprimidos de liberación prolongada. Venlbrain Retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Venlbrain Retard 75 mg: Cada comprimido de liberación prolongada contiene 75 mg de venlafaxina (como hidrocloreto). Venlbrain Retard 150 mg: Cada comprimido de liberación prolongada contiene 150 mg de venlafaxina (como hidrocloreto). Venlbrain Retard 225 mg: Cada comprimido de liberación prolongada contiene 225 mg de venlafaxina (como hidrocloreto). Venlbrain Retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada: cada comprimido de liberación prolongada contiene 300 mg de venlafaxina (como hidrocloreto). Excipientes con efecto conocido: Venlbrain Retard 75 mg: 3,4 mg de lactosa por comprimido Venlbrain Retard 150 mg: 5,7 mg de lactosa por comprimido Venlbrain Retard 225 mg: 6,5 mg de lactosa por comprimido. Venlbrain Retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada: 8,8 mg de lactosa por comprimido. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido de liberación prolongada. Comprimidos redondos, biconvexos, blancos. Comprimidos de 75 mg de liberación prolongada con un diámetro de 7,5 mm. Comprimidos de 150 mg de liberación prolongada con un diámetro de 9,5 mm. Comprimidos de 225 mg de liberación prolongada con un diámetro de 11 mm. Comprimidos de 300 mg de liberación prolongada con un diámetro de 12,8 mm **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1. Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de episodios depresivos mayores. Para la prevención de recurrencias de episodios depresivos mayores. Venlbrain 75 mg, 150 mg y 225 mg: tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada. Tratamiento del trastorno de ansiedad social. Tratamiento del trastorno de pánico, con o sin agorafobia. **4.2. Posología y forma de administración: Posología. Episodios depresivos mayores:** Venlbrain Retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada se recomienda para pacientes que no respondan a dosis bajas iniciales de venlafaxina. La dosis inicial recomendada de Venlbrain Retard comprimidos de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no respondan a la dosis inicial de 75 mg/día pueden beneficiarse incrementando en 300 mg /día la dosis hasta una dosis máxima de 375 mg/día. Los incrementos en la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más. Si está justificado clínicamente debido a una gravedad de los síntomas, pueden realizarse aumentos de la dosis a intervalos más frecuentes, no inferiores a 4 días. Se dispone de dosis más bajas para ajustar individualmente la dosificación tanto al inicio como en el transcurso del tratamiento. Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo deben realizarse aumentos de la dosis tras una evaluación clínica (ver sección 4.4). Debe mantenerse la dosis efectiva menor. Debe tratarse a los pacientes durante un periodo de tiempo suficiente, normalmente varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente según cada caso. El tratamiento a largo plazo también puede ser apropiado para la prevención de recurrencias de episodios depresivos mayores (EDM). En la mayoría de los casos, la dosis recomendada para la prevención de la recurrencia de EDM es la misma que la usada durante el episodio actual. Debe continuarse con la medicación antidepresiva durante al menos seis meses tras la remisión. Se recomienda Venlafaxina 300 mg comprimidos de liberación prolongada para aquellos pacientes que no han respondido a dosis más bajas iniciales. *Pacientes de edad avanzada:* No se considera necesario ningún ajuste específico de la dosis de venlafaxina basándose únicamente en la edad del paciente. Sin embargo, debe tenerse precaución al tratar a personas ancianas (por ejemplo, debido a la posibilidad de alteraciones renales, al potencial de cambio en la sensibilidad y la afinidad de los neurotransmisores que se producen con el envejecimiento). Siempre debe usarse la menor dosis efectiva y los pacientes deben monitorizarse cuidadosamente cuando se requiere un aumento de la dosis. *Población pediátrica:* No se recomienda venlafaxina para su uso en niños y adolescentes. Los estudios clínicos controlados en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor no demostraron eficacia y no apoyan el uso de venlafaxina en estos pacientes (ver sección 4.4 y 4.8). No se ha establecido la eficacia y la seguridad de venlafaxina para otras indicaciones en niños y adolescentes menores de 18 años. *Insuficiencia hepática:* En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, en general debe considerarse una reducción de la dosis del 50%. Sin embargo, debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento, puede ser deseable la individualización de la dosificación. Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se recomienda precaución y debe considerarse una reducción de la dosis en más del 50%. Debe compararse el posible beneficio con el riesgo en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave. *Insuficiencia renal:* Aunque no es necesario un cambio en la dosificación para los pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG) de entre 30 – 70 ml/minuto, se aconseja precaución. La dosis diaria total de venlafaxina debe reducirse en un 50% en pacientes en hemodiálisis y para los pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min). Debido a la variabilidad interindividual en el aclaramiento en estos pacientes, sería deseable una individualización de la dosificación. *Síntomas de retirada observados con la interrupción de venlafaxina:* Debe evitarse la interrupción repentina. Cuando se suspende el tratamiento con venlafaxina, debe reducirse gradualmente la dosis a lo largo de un periodo de al menos una a dos semanas con el fin de reducir el riesgo de reacciones de retirada (ver sección 4.4 y 4.8). Sin embargo, el tiempo requerido para la reducción gradual de la dosis y la cantidad de reducción de la dosis pueden depender de la dosis, la duración del tratamiento y el paciente individual. En algunos pacientes, la interrupción puede que tenga que producirse muy gradualmente durante meses o más. Si se producen síntomas intolerables tras una disminución en la dosis o con la interrupción del tratamiento, puede considerarse entonces la reanudación de la dosis anteriormente prescrita. Posteriormente, el médico puede continuar la disminución de la dosis, pero a una tasa más gradual. Venlbrain 75 mg, 150 mg y 225 mg: *Trastorno de ansiedad generalizada:* La dosis inicial recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. Los pacientes que no respondan a la dosis inicial de 75 mg/día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg/día. Los aumentos de dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más. Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo deben realizarse aumentos de la dosis tras una evaluación clínica (ver sección 4.4). Debe mantenerse la dosis efectiva menor. Debe tratarse a los pacientes durante un periodo de tiempo suficiente, normalmente varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente según cada caso. *Trastorno de ansiedad social:* La dosis recomendada de venlafaxina de liberación prolongada es de 75 mg administrados una vez al día. No hay evidencias de que las dosis superiores proporcionen ningún beneficio adicional. Sin embargo, en pacientes individuales que no responden a 75 mg/día, puede considerarse una dosis máxima de 225 mg/día. Los aumentos de dosificación se pueden hacer en los intervalos de 2 semanas o más. Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo deben realizarse aumentos de la dosis tras una evaluación clínica (ver sección 4.4). Debe mantenerse la dosis efectiva menor. Debe tratarse a los pacientes durante un periodo de tiempo suficiente, normalmente varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente según cada caso. *Trastorno de pánico:* Se recomienda usar una dosis de 37,5 mg/día de venlafaxina de liberación prolongada durante 7 días. Entonces debe aumentarse la dosificación hasta 75 mg/día. Los pacientes que no respondan a la dosis de 75 mg/día pueden beneficiarse de aumentos de dosis hasta una dosis máxima de 225 mg/día. Los aumentos en la dosificación pueden realizarse a intervalos de 2 semanas o más. Debido al riesgo de efectos adversos relacionados con la dosis, sólo deben realizarse aumentos de la dosis tras una evaluación clínica (ver sección 4.4). Debe mantenerse la dosis efectiva menor. Debe tratarse a los pacientes durante un periodo de tiempo suficiente, normalmente varios meses o más. El tratamiento debe ser reevaluado regularmente según cada caso. **Forma de administración:** Vía oral. Se recomienda tomar los comprimidos de liberación prolongada de venlafaxina con comida, aproximadamente a la misma hora cada día. Los comprimidos se deben tragar enteros con algo de líquido, sin romper, aplastar, masticar o disolver. Los pacientes tratados con comprimidos de venlafaxina de liberación inmediata pueden cambiar a comprimidos de liberación prolongada de venlafaxina a la dosis diaria equivalente más cercana. Por ejemplo, los comprimidos de venlafaxina de 37,5 mg de liberación inmediata, tomadas dos veces al día, pueden ser cambiados por comprimidos de venlafaxina de 75 mg de liberación prolongada una vez al día. Puede ser necesario un ajuste de la dosis individual. Los comprimidos de liberación prolongada mantienen su forma durante la digestión liberando el principio activo y se eliminan intactos por las heces. En caso de que la posología no sea posible o adecuada con esta dosis, se dispone de otras dosis de este medicamento. **4.3. Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o cualquiera de los excipientes detallados en la sección 6.1. Está contraindicado el tratamiento concomitante con inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) irreversibles, debido al riesgo de síndrome serotoninérgico con síntomas como agitación, temblores e hipertermia. Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras interrumpir un tratamiento con un IMAO irreversible. Venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO irreversible (ver secciones 4.4 y 4.5). **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo: Sobredosis.** Debe indicarse a los pacientes que no tomen alcohol, debido a los efectos que tiene sobre el SNC, a la posibilidad de empeoramiento clínico de enfermedades psiquiátricas y a la posibilidad de interacciones adversas con venlafaxina, incluidos efectos depresores del SNC (sección 4.5). Se han comunicado casos de sobredosis de venlafaxina, en su mayoría, en combinación con otros medicamentos y/o alcohol, incluidos casos con desenlace mortal (sección 4.9). Las prescripciones de venlafaxina deben hacerse por la menor cantidad posible del medicamento, de manera consecuente con un buen tratamiento del paciente, con el fin de reducir el riesgo de sobredosis (ver sección 4.9). *Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:* La depresión se asocia con un riesgo incrementado de pensamientos suicidas, autoagresión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se alcanza una remisión significativa. Dado que dicha mejoría puede no alcanzarse durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente vigilados durante ese periodo hasta que se produzca tal mejoría. La experiencia clínica indica que el riesgo de suicidalidad puede aumentar cuando comienza a mejorar el cuadro clínico. Otros estados psiquiátricos para los que se prescribe venlafaxina también pueden asociarse con un aumento del riesgo de acontecimientos relacionados con el suicidio. Además, estos estados pueden ser comórbidos con el trastorno depresivo mayor. Por tanto, deben observarse las mismas precauciones adoptadas cuando se tratan pacientes con trastorno depresivo mayor al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos. Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida previa al inicio del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intento de suicidio, por lo que deben ser cuidadosamente vigilados durante el tratamiento. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes de menos de 25 años de edad. La estrecha supervisión de los pacientes, y en particular de aquellos con alto riesgo, debe acompañar a la terapia farmacológica especialmente en el inicio del tratamiento y tras los cambios de dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de monitorizar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si se presentan estos síntomas. **Población pediátrica:** Venlbrain Retard no debe usarse en el tratamiento de niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas), y la hostilidad

(predominantemente agresión, comportamiento de confrontación e irritación) fueron constatados con más frecuencia en ensayos clínicos con niños y adolescentes tratados con antidepresivos frente a aquellos tratados con placebo. Si se adoptase no obstante la decisión, sobre la base de las pruebas médicas, de efectuar el tratamiento, deberá supervisarse cuidadosamente en el paciente la aparición de síntomas de suicidio. Además, carecemos de datos sobre la seguridad a largo plazo en niños y adolescentes por lo que se refiere al crecimiento, el desarrollo madurativo cognitivo y conductual. **Síndrome serotoninérgico:** Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, el síndrome serotoninérgico, una condición potencialmente peligrosa para la vida, puede ocurrir con el tratamiento de venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico (incluyendo triptanos, ISRS, IRSN, antidepresivos tricíclicos, anfetaminas, litio, sibutramina, St. Hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], opioides (p. ej. buprenorfina), fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfanol, tapentadol, petidina, metadona y pentazocina), con agentes medicinales que alteran el metabolismo de la serotonina (tales como inhibidores de la MAO, por ejemplo azul de metileno), con precursores de la serotonina (tales como suplementos de triptófano) o con antipsicóticos u otros antagonistas de la dopamina (ver secciones 4.3 y 4.5). Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios del estado mental (por ejemplo, agitación, alucinaciones, coma), inestabilidad autonómica (por ejemplo, taquicardia, tensión arterial lábil, hipertermia), aberraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, descoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea). El síndrome serotoninérgico en su manifestación más grave puede asemejarse a NMS, que incluye hipertermia, rigidez muscular, inestabilidad autonómica con posible rápida fluctuación de los signos vitales y cambios en el estado mental. Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y otros agentes que pueden afectar el sistema neurotransmisor serotoninérgico y/o dopaminérgico está clínicamente justificado, se recomienda la cautelosa observación del paciente, particularmente durante el tratamiento inicial y los incrementos de dosis. No se recomienda el uso concomitante de la venlafaxina con precursores de serotonina (como suplementos de triptófano). **Glaucoma de ángulo estrecho:** Puede producirse midriasis en asociación con venlafaxina. Se recomienda vigilar estrechamente a los pacientes con presión intraocular elevada o pacientes con riesgo de padecer glaucoma agudo de ángulo estrecho (glaucoma agudo de ángulo cerrado). **Tensión arterial:** Se han notificado frecuentemente aumentos de la tensión arterial con venlafaxina relacionados con la dosis. En algunos casos, durante el periodo postcomercialización, se ha notificado tensión arterial gravemente elevada que requirió tratamiento inmediato. Debe examinarse cuidadosamente a todos los pacientes para detectar tensión arterial elevada e hipertensión preexistente antes de iniciar el tratamiento. Deberá controlarse la tensión arterial de forma periódica tras el inicio del tratamiento y al aumentar la dosis. Debe tenerse precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la presión arterial, por ejemplo aquellos con función cardíaca afectada. **Frecuencia cardíaca:** Pueden producirse aumentos en la frecuencia cardíaca, particularmente con dosis elevadas. Debe tenerse precaución en pacientes cuyas condiciones subyacentes puedan verse comprometidas por aumentos en la frecuencia cardíaca. **Cardiopatía y riesgo de arritmia:** No se ha evaluado el uso de venlafaxina en pacientes con un historial reciente de infarto de miocardio o cardiopatía inestable. Por ello, deberá evitarse su uso en estos pacientes. En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de prolongación del QTc, Torsade de Pointes (TdP), taquicardia ventricular y arritmias cardíacas fatales con el uso de venlafaxina, especialmente en caso de sobredosis o en pacientes con otros factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc/TdP. Se debe considerar el balance de riesgos y beneficios antes de recetar venlafaxina a pacientes con alto riesgo de arritmias cardíacas graves o la prolongación del intervalo QTc (ver sección 5.1). **Convulsiones:** Pueden aparecer convulsiones en el tratamiento con venlafaxina. Al igual que con todos los agentes antidepresivos deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones y deben vigilarse estrechamente los pacientes correspondientes. Debe interrumpirse el tratamiento si cualquier paciente desarrolla crisis. **Hiponatremia:** Durante el tratamiento con venlafaxina, pueden aparecer casos de hiponatremia y/o síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Esto se ha notificado con más frecuencia en pacientes con depleción de volumen o deshidratados. Los pacientes ancianos, pacientes tratados con diuréticos y pacientes que tienen depleción de volumen por otra causa pueden tener un mayor riesgo de experimentar este acontecimiento. **Sangrado anormal:** Los medicamentos que inhiben la captación de serotonina pueden conducir a una reducción de la función plaquetaria. Los casos de sangrado relacionados con el uso de ISRS y IRSN van desde equimosis, hematomas, epistaxis y petequias hasta hemorragias gastrointestinales y mortales. Los ISRS/IRSN pueden aumentar el riesgo de hemorragia posparto (ver secciones 4.6, 4.8). El riesgo de hemorragia puede aumentar en los pacientes que toman venlafaxina. Al igual que con otros inhibidores de recaptación de serotonina, venlafaxina debe utilizarse con precaución en pacientes con predisposición a la hemorragia, incluyendo los pacientes que están tomando anticoagulantes e inhibidores plaquetarios. **Colesterol sérico:** Se registraron aumentos clínicamente relevantes de colesterol sérico en el 5,3% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 0,0% de los pacientes tratados con placebo tratados durante al menos 3 meses en ensayos clínicos controlados por placebo. Deben considerarse mediciones de los niveles de colesterol sérico durante el tratamiento a largo plazo. **Administración conjunta con agentes para la pérdida de peso:** No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con venlafaxina en combinación con agentes para perder peso, incluyendo fentermina. No se recomienda la administración conjunta de venlafaxina y agentes para la pérdida de peso. Venlafaxina no está indicada para la pérdida de peso sola o en combinación con otros productos. **Manía/hipomanía:** Puede producirse manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con trastornos del estado de ánimo que han recibido agentes antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Al igual que con otros agentes antidepresivos, venlafaxina debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes o antecedentes familiares de trastorno bipolar. **Agresividad:** Puede producirse agresividad en un pequeño número de pacientes que han recibido antidepresivos, incluyendo venlafaxina. Esto se ha notificado en el inicio, cambios de dosis e interrupción del tratamiento. Al igual que con otros antidepresivos, debe usarse venlafaxina con precaución en pacientes con historial de agresión. **Interrupción del tratamiento:** Se pueden producir efectos de interrupción con los antidepresivos, y algunas veces estos efectos pueden ser prolongados y graves. Se han observado suicidios/pensamientos suicidas y agresividad en pacientes durante los cambios en la pauta posológica de venlafaxina, incluida la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, los pacientes deben ser estrechamente vigilados cuando se reduce la dosis o durante la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4). Los síntomas de retirada, cuando se interrumpe el tratamiento son frecuentes, particularmente si la interrupción es brusca (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos, los acontecimientos adversos observados al interrumpir el tratamiento (durante la disminución progresiva de la dosis y tras la disminución progresiva de la dosis) se presentaron aproximadamente en el 31% de los pacientes tratados con venlafaxina y el 17% de los pacientes que tomaban placebo. El riesgo de síntomas de retirada puede depender de diversos factores, incluyendo la duración y la dosis del tratamiento y la tasa de reducción de la dosis. Las reacciones comunicadas con mayor frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, cefalea, alteración visual e hipertensión. Generalmente, estos síntomas son de leves a moderados; sin embargo, en algunos pacientes pueden ser de intensidad grave. Normalmente se producen en los primeros días de interrupción del tratamiento, en muy raras ocasiones se han comunicado casos de tales síntomas en pacientes que habían olvidado inadvertidamente una dosis. Generalmente, estos síntomas son autolimitados y normalmente se resuelven en 2 semanas, aunque en algunos individuos pueden prolongarse (2 – 3 meses o más). Por tanto, se aconseja que se disminuya gradualmente la dosis de venlafaxina cuando se interrumpa el tratamiento con venlafaxina, se disminuya gradualmente la dosis durante un periodo de varias semanas o meses, según las necesidades del paciente (ver sección 4.2). En algunos pacientes, la interrupción puede llevar meses o más. **Disfunción sexual:** Los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) pueden causar síntomas de disfunción sexual (ver sección 4.8). Se han notificado casos de disfunción sexual de larga duración en los que los síntomas persisten a pesar de la suspensión del IRSN. **Acatisia/agitación psicomotriz:** El uso de venlafaxina se ha asociado con el desarrollo de acatisia, caracterizada por una intranquilidad subjetivamente desagradable o angustiada y la necesidad de estar en movimiento frecuentemente acompañada de dificultad para sentarse o permanecer en reposo. Es más probable que se produzca en las primeras semanas de tratamiento. En los pacientes que desarrollan estos síntomas, puede ser perjudicial el aumento de la dosis. **Sequedad bucal:** Se ha notificado en el 10% de pacientes tratados con venlafaxina sequedad bucal. Ya que esto puede incrementar el riesgo de caries, se debe aconsejar a los pacientes sobre la importancia de la higiene bucal. **Diabetes:** En pacientes con diabetes, el tratamiento con ISRS o Venlafaxina puede alterar el control glicémico. La dosis de Insulina y/o de antidiabéticos orales puede que necesite ser ajustada. **Fármaco-Pruebas de interacción del laboratorio:** En pacientes que toman venlafaxina, se han notificado falsos positivos en orina en cuanto a fenciclidina (PCP) y anfetaminas con pruebas de detección inmunoensayo. Se pueden esperar resultados falsos positivos durante varios días después de suspender el tratamiento con venlafaxina. Las pruebas confirmatorias, como la cromatografía de gases / espectrometría de masas, distinguirán venlafaxina de PCP y la anfetamina. **Potencial de obstrucción gastrointestinal:** Debido a que los comprimidos de liberación prolongada de Venlafaxina Retard no son deformables y no cambian apreciablemente de forma en el tracto gastrointestinal (GI), no se deberán administrar habitualmente a pacientes con obstrucción intestinal grave pre-existente (patológica o iatrogénica) o a pacientes con disfagia o dificultades para tragar comprimidos. Raramente se han notificado casos de síntomas obstructivos en pacientes con estenosis intestinales conocidas asociadas a la ingestión de fármacos en formulaciones de liberación prolongada no deformables. Debido al diseño de liberación prolongada del comprimido, Venlafaxina Retard comprimidos de liberación prolongada solo debe utilizarse en pacientes que son capaces de tragar el comprimido entero (ver sección 4.2). Venlafaxina Retard comprimidos de liberación prolongada contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción no deben tomar este medicamento. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** **Inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs); IMAOs irreversibles no selectivos:** Venlafaxina no debe usarse en combinación con IMAO irreversibles no selectivos. Venlafaxina no debe iniciarse durante al menos 14 días tras la interrupción de tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo. Venlafaxina debe interrumpirse durante al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un IMAO irreversible no selectivo (ver sección 4.3 y 4.4). **Inhibidor de la MAO-A selectivo, reversible (moclobemida):** Debido al riesgo de síndrome serotoninérgico, no se recomienda la combinación de venlafaxina con un IMAO reversible y selectivo, tal como moclobemida. Tras el tratamiento con un inhibidor de la MAO reversible, puede realizarse un periodo de retirada inferior a 14 días antes del inicio del tratamiento con venlafaxina. Se recomienda que se interrumpa la venlafaxina durante al menos 7 días antes de comenzar el tratamiento con un IMAO reversible (ver sección 4.4). **IMAO no selectivo, reversible (linezolid):** El antibiótico linezolid es un IMAO no selectivo y reversible débil y no debe administrarse a pacientes tratados con venlafaxina (ver sección 4.4). Se han notificado reacciones adversas graves en pacientes que habían interrumpido

recientemente el tratamiento con un IMAO y habían comenzado tratamiento con venlafaxina, o que interrumpieron el tratamiento con venlafaxina recientemente antes de comenzar tratamiento con IMAO. Estas reacciones incluyeron temblor, mioclonía, sudoración, náuseas, vómitos, sofocos, vértigo e hipertermia con cuadros semejantes al síndrome neuroléptico maligno, convulsiones y muerte. **Síndrome serotoninérgico:** Al igual que con otros agentes serotoninérgicos, puede producirse el síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal, con el tratamiento con venlafaxina, particularmente con el uso concomitante de otros agentes que pueden afectar al sistema de neurotransmisión serotoninérgica (incluyendo triptanes, ISRS, ISRN, antidepresivos tricíclicos, anfetaminas, litio, sibutramina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]), opioides (p. ej. buprenorfina), fentanilo y sus análogos, tramadol, dextrometorfanol, tapentadol, fetidina, metadona, y pentazocina) con medicamentos que afectan al metabolismo de la serotonina (como los IMAO por ejemplo azul de metileno) con precursores de la serotonina (como aportes complementarios de triptófano) o con antipsicóticos o otros antagonistas dopaminérgicos (ver sección 4.3 y 4.4). Si el tratamiento concomitante con venlafaxina y un ISRS, un ISRN o un agonista de receptores serotoninérgicos (triptanes) está justificado clínicamente, se recomienda la observación cuidadosa del paciente, particularmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis. No se recomienda el uso concomitante de venlafaxina con precursores de serotonina (tales como aportes complementarios de triptófano) (ver sección 4.4). **Sustancias activas sobre el SNC:** El riesgo de usar venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC no se ha evaluado sistemáticamente. En consecuencia, se recomienda precaución cuando se toma venlafaxina en combinación con otras sustancias activas sobre el SNC. **Etanol:** Debe indicarse a los pacientes que no tomen alcohol, debido a los efectos que tiene sobre el SNC, a la posibilidad de empeoramiento clínico de enfermedades psiquiátricas y a la posibilidad de interacciones adversas con venlafaxina, incluidos efectos depresores del SNC. **Fármacos que prolongan el intervalo QT:** El riesgo de prolongación del intervalo QTc y/o arritmias ventriculares (por ejemplo, TdP) se incrementa con el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc. Debe evitarse la administración conjunta de estos medicamentos (ver sección 4.4). Se incluyen las clases relevantes: antiarrítmicos de clase IA y III (por ejemplo, quinidina, amiodarona, sotalol, dofetilida), algunos antipsicóticos (por ejemplo, tioridazina), algunos macrólidos (por ejemplo, eritromicina), algunos antihistamínicos, algunos antibióticos quinolonas (por ejemplo, moxifloxacino). La lista anterior no es exhaustiva y se deben evitar otros medicamentos individuales que se conocen que aumentan significativamente el intervalo QT. **Efectos de otros medicamentos sobre venlafaxina:** **Ketoconazol (inhibidor del CYP3A4):** Un estudio farmacocinético con ketoconazol en metabolizadores lentos (ML) y rápidos (MR) de CYP2D6 dio como resultado un AUC superior de venlafaxina (del 70% y del 21% en pacientes ML y MR de CYP2D6, respectivamente) y O-desmetilvenlafaxina (del 33% y del 23% en pacientes ML y MR de CYP2D6, respectivamente) tras la administración de ketoconazol. El uso concomitante de inhibidores de CYP3A4 (por ejemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ketoconazol, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina) y venlafaxina puede aumentar los niveles de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Por tanto, se recomienda precaución si el tratamiento de un paciente incluye un inhibidor de CYP3A4 y venlafaxina de forma concomitante. **Efectos de venlafaxina sobre otros medicamentos:** **Litio:** Puede producirse el síndrome serotoninérgico con el uso concomitante de venlafaxina y litio (ver Síndrome serotoninérgico). **Diazepam:** Venlafaxina no tiene efectos sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de diazepam y su metabolito activo, desmetildiazepam. Diazepam no parece afectar la farmacocinética tanto de venlafaxina como de O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce si existe una interacción farmacocinética y/o farmacodinámica con otras benzodiazepinas. **Imipramina:** Venlafaxina no afectó las farmacocinéticas de imipramina y 2-OH-imipramina. Hubo un aumento dependiente de la dosis del AUC de 2-OH-desipramina de 2,5 a 4,5 veces cuando se administraron diariamente de 75 mg a 150 mg de venlafaxina. Imipramina no alteró las farmacocinéticas de venlafaxina ni de O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Debe tenerse precaución con la coadministración de venlafaxina e imipramina. **Haloperidol:** Un estudio farmacocinético realizado con haloperidol mostró un descenso del 42% en el aclaramiento oral total para este fármaco, un incremento del 70% en el AUC, un incremento del 88% en la C_{máx}, pero no afectó a la semivida del mismo. Esto deberá ser tenido en cuenta en pacientes que reciban haloperidol y venlafaxina de forma concomitante. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. **Risperidona:** Venlafaxina incrementó el AUC de risperidona en un 50% pero no alteró significativamente el perfil farmacocinético de la cantidad total de principio activo (risperidona más 9-hidroxisperidona). Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. **Metoprolol:** La administración concomitante de venlafaxina y metoprolol llevada a cabo en un estudio de interacción farmacocinética de ambos medicamentos en voluntarios sanos dio lugar a un incremento de, aproximadamente, un 30% - 40% de las concentraciones plasmáticas de metoprolol sin que se alterasen las concentraciones plasmáticas de su metabolito activo, α-hidroximetoprolol. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho en los pacientes hipertensos. El metoprolol no alteró el perfil farmacocinético de la venlafaxina o de su metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina. Debe tenerse precaución con la coadministración de venlafaxina y metoprolol. **Indinavir:** Un estudio farmacocinético realizado con indinavir ha mostrado una disminución del 28% en el AUC y del 36% en la C_{máx} para indinavir. Indinavir no afectó la farmacocinética de venlafaxina y O-desmetilvenlafaxina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. **Fármacos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450:** Los estudios in vivo indican que la venlafaxina es un inhibidor relativamente débil de CYP2D6. La venlafaxina no inhibió CYP3A4 (alprazolam y carbamazepina), CYP1A2 (cafeína) y CYP2C9 (tolbutamida) o CYP2C19 (diazepam) in vivo. **Anticonceptivos orales:** Se informó de embarazos no deseados en sujetos que tomaban anticonceptivos orales durante el tratamiento con venlafaxina, una vez comercializado el producto. No hay pruebas claras de que estos embarazos fueran el resultado de la interacción farmacológica con venlafaxina. No se ha realizado ningún estudio de interacción con anticonceptivos hormonales. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia:** **Embarazo:** No hay datos adecuados del uso de venlafaxina en mujeres embarazadas. Los estudios con animales han demostrado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para seres humanos. Venlafaxina sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si los beneficios esperados compensan cualquier posible riesgo. Al igual que con otros inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS/ISRN), pueden producirse síntomas de retirada en recién nacidos si se usa venlafaxina hasta o poco antes del parto. Algunos recién nacidos expuestos a venlafaxina a finales del tercer trimestre han desarrollado complicaciones que requieren alimentación mediante sonda nasogástrica, ayuda respiratoria u hospitalización prolongada. Tales complicaciones pueden surgir inmediatamente tras el parto. Los datos observacionales muestran un mayor riesgo (menos del doble) de hemorragia posparto tras la exposición a ISRS/ISRN en el mes previo al parto (ver secciones 4.4, 4.8). Datos epidemiológicos sugieren que el uso de ISRS durante el embarazo, particularmente en último periodo del mismo, puede aumentar el riesgo de sufrir hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos (HPPRN). Aunque no hay estudios que hayan investigado la asociación de HPPRN y el tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRN), este riesgo potencial no puede descartarse con el uso de Venlabrain Retard teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado (Inhibición de la recaptación de serotonina). Pueden observarse los siguientes síntomas en los recién nacidos si la madre ha usado un ISRS/ISRN al final del embarazo: irritabilidad, temblores, hipotonía, llantos persistentes y dificultad para la succión o para dormir. Estos síntomas pueden deberse o bien a efectos serotoninérgicos o a síntomas de exposición. En la mayoría de los casos, estas complicaciones se observan inmediatamente o en el plazo de 24 horas tras el parto. **Lactancia:** Venlafaxina y su metabolito activo O-desmetilvenlafaxina se excretan en la leche materna. No puede excluirse un riesgo para el lactante. Existen informes post comercialización de lactantes que han experimentado lloros, irritabilidad y patrones de sueño anormales. Se han reportado también los síntomas consecuencia de la discontinuación de venlafaxina una vez interrumpida la lactancia materna. Por tanto debe tomarse una decisión sobre si continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con Venlabrain Retard teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Venlabrain Retard para la mujer. **Fertilidad:** En el marco de un estudio en el que se expuso a ratas macho y hembra a O-desmetilvenlafaxina, se observó una reducción en la fertilidad. No obstante, se desconoce la relevancia de este hallazgo para el ser humano (ver la sección 5.3). **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Cualquier medicamento psicoactivo puede alterar la capacidad de juicio, pensamiento o las habilidades motoras. Por tanto, cualquier paciente que esté recibiendo venlafaxina debe tener precaución acerca de su capacidad para conducir o manejar maquinaria peligrosa. **4.8. Reacciones adversas:** **Resumen del perfil de seguridad:** En los estudios clínicos las reacciones adversas registradas con mayor frecuencia (>1/10) fueron náuseas, sequedad de boca, dolor de cabeza y sudoración (incluyendo sudores nocturnos). **Tabla de reacciones adversas:** A continuación se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas, frecuencia, y en orden decreciente según la gravedad médica dentro de cada categoría de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥1/10000 a <1/1000), muy raras (<1/10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de datos disponibles).

Sistema corporal	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Agranulocitosis*, anemia aplásica*, pancitopenia*, neutropenia*	Trombocitopenia*	
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica*		
Trastornos endocrinos				Secreción inadecuada de hormona antidiurética*	Aumento de la prolactina en sangre*	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Disminución del apetito		Hiponatremia*		

Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Estado de confusión*, despersonalización*, anorgasmia, disminución de la libido, nerviosismo, sueños anormales, agitación*	Manía, alucinación, pérdida del sentido de la realidad, apatía, hipomanía, orgasmo anormal, bruxismo*	Delirio*		Ideas y comportamientos suicidas ^a , agresión ^b
Trastornos del sistema nervioso	Mareos cefalea ^c , sedación	Acatisia*, temblores, parestesia, disgeusia	Síncope, mioclonía, alteración del equilibrio*, coordinación anómala*, discinesia*	Síndrome neuroléptico maligno (SNM)*, síndrome serotoninérgico*, convulsiones, distonía*	Discinesia tardía*	
Trastornos oculares		Alteración visual, trastornos en la acomodación incluyendo visión borrosa, midriasis		Glaucoma de ángulo cerrado*		
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus*				Vértigo
Trastornos cardíacos		Taquicardia, palpitaciones*		Torsade de Pointes*, taquicardia ventricular*, fibrilación ventricular, intervalo QT prolongado en el electrocardiograma*		Miocardiopatía por estrés (miocardiopatía d takotsubo)*
Trastornos vasculares		Hipertensión, sofoco	Hipotensión ortostática, hipotensión*			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea*, bostezos		Enfermedad pulmonar intersticial*, eosinofilia pulmonar*		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, boca seca, estreñimiento	Vómitos, diarrea*	Hemorragia gastrointestinal*	Pancreatitis*		
Trastornos hepatobiliares			Pruebas de función hepática anormales*	Hepatitis*		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Hiperhidrosis* (incluyendo sudores nocturnos)*	Erupción cutánea, prurito*	Urticaria*, alopecia*, equimosis, angioedema, reacción de fotosensibilidad	Síndrome de Stevens-Johnson*, necrólisis epidérmica tóxica*, eritema multiforme*		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hipertonía		Rabdomiólisis*		
Trastornos renales y urinarios		Vacilación urinaria, retención urinaria, polaquiuria*	Incontinencia urinaria			
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Menorragia*, metrorragia*, disfunción eréctil ^b , trastornos en la eyaculación ^b				Hemorragia posparto**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		fatiga, astenia escalofríos*			Hemorragia de mucosa*	
Exploraciones complementarias		Pérdida de peso, aumento de peso, aumento del colesterol en sangre			Tiempo de hemorragia prolongado*	

* Reacciones adversas identificadas durante la etapa post-comercialización. **Este acontecimiento se ha notificado para la categoría terapéutica de los ISRS/IRSN (ver secciones 4.4 y 4.6). a Se han notificado casos de ideación suicida y de comportamientos suicidas durante el tratamiento con venlafaxina o inmediatamente después de la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4.). b Ver sección 4.4. c En ensayos clínicos conjuntos, la incidencia de cefalea con venlafaxina y placebo fue similar. Interrupción del tratamiento: La retirada de venlafaxina (particularmente cuando se realiza de forma brusca) conduce frecuentemente a la aparición de síntomas de retirada. Las reacciones comunicadas con más frecuencia son mareos, alteraciones sensoriales (incluyendo parestesia), alteraciones del sueño (incluyendo insomnio y pesadillas), agitación o ansiedad, náuseas y/o vómitos, temblores, vértigo, cefalea, síndrome gripal, alteración visual e hipertensión. Generalmente, estos acontecimientos son de leves a moderados y autolimitados; aunque, en algunos pacientes pueden ser graves y/o prolongados. Por tanto se aconseja que cuando ya no se requiera tratamiento con venlafaxina, se lleve a cabo una retirada gradual mediante reducción gradual de la dosis. Sin embargo, en algunos pacientes se produjeron agresividad grave e ideación suicida cuando se redujo la dosis o durante la interrupción del tratamiento (ver sección 4.2 y 4.4). Población pediátrica: En general, el perfil de reacciones adversas de venlafaxina (en ensayos clínicos controlados por placebo) en niños y adolescentes (edades de 6 a 17) fue similar al observado para los adultos. Al igual que con los adultos, se observó disminución del apetito, pérdida de peso, aumento de la tensión arterial y aumento del colesterol sérico (ver sección 4.4). En los ensayos clínicos pediátricos se han observado reacciones adversas relacionadas con ideación suicida. Hubo también un aumento de los informes de hostilidad y, especialmente en el trastorno depresivo mayor de autoagresión. Adicionalmente, se observaron las siguientes reacciones adversas en los pacientes pediátricos: dolor abdominal, agitación, dispepsia, equimosis, epistaxis y mialgia. **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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9. Sobredosis:** En la experiencia post-comercialización, se comunicaron casos de sobredosis de venlafaxina, en su mayoría, en combinación con otros medicamentos y/o alcohol. Los acontecimientos notificados más frecuentemente en sobredosis incluyen taquicardia, cambios en el nivel de consciencia (que oscila desde somnolencia hasta coma), midriasis, convulsiones y vómitos. Otros acontecimientos incluyen alteraciones electrocardiográficas (por ejemplo, prolongación del intervalo QT, bloqueo de rama, prolongación de QRS [ver sección 5.1]), taquicardia ventricular, bradicardia, hipotensión, vértigo y muerte. En adultos, pueden producirse síntomas de intoxicación grave tras la ingesta de aproximadamente 3 g de venlafaxina. Estudios retrospectivos publicados informan de que la sobredosis de venlafaxina puede estar asociada con un aumento del riesgo de desenlaces fatales en comparación con el observado con productos antidepresivos ISRS, pero menor que para los antidepresivos tricíclicos. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los pacientes tratados con venlafaxina tienen una carga mayor de factores de riesgo de suicidalidad que los pacientes con ISRS. No está claro el grado en que puede atribuirse el hallazgo de un aumento del riesgo de desenlaces fatales a la toxicidad de la venlafaxina en sobredosis, en contraposición con algunas características de los pacientes tratados con venlafaxina. **Tratamiento recomendado:** La intoxicación grave puede requerir un tratamiento urgente complejo y monitorización. Por tanto, en caso de sospecha de sobredosis de venlafaxina, se recomienda ponerse en contacto de inmediato con su médico o farmacéutico o llamar al Servicio de Información Toxicológica, teléfono 91 562 04 20, indicando el medicamento y la cantidad ingerida. Se recomienda el uso de medidas de soporte general y sintomático; se deben monitorizar el ritmo cardíaco y los signos vitales. No se recomienda la inducción del vómito cuando exista riesgo de aspiración. El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza inmediatamente después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. La administración de carbón activado puede limitar también la absorción del principio activo. La diuresis forzada, diálisis, hemoperfusión y transfusión son de beneficio dudoso. No se conocen antídotos específicos para venlafaxina. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1. Lista de excipientes:** Núcleo: Manitol (E421), povidona K-90, Macrogol 400, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidro y estearato de magnesio. **Recubrimiento:** Acetato de celulosa, Macrogol 400, Opadry II Y 30 18037 (mezcla de hipromelosa, lactosa monohidrato, dióxido de titanio (E171) y triacetina). Venlabrain Retard 300 mg: Núcleo: Manitol, povidona, Macrogol, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y sílice coloidal anhidro. **Recubrimiento:** Acetato de celulosa Macrogol 400, Opadry II Y-30-18037 blanco (mezcla de hipromelosa, lactosa monohidrato, dióxido de titanio (E171) y triacetina). **6.2. Incompatibilidades:** No procede. **6.3. Periodo de validez:** 3 años. Venlabrain 300 mg: 2 años **6.4. Precauciones especiales de conservación:** Blister de PVC/policlorotrifluoretileno/aluminio: no requiere condiciones especiales de conservación. Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad. Frasco PEAD: no requiere condiciones especiales de conservación. Mantener el frasco

perfectamente. cerrado para protegerlo de la humedad. Venlabrain 300 mg: no requiere condiciones especiales de conservación. Mantener en el envase original para proteger de la humedad. **6.5. Naturaleza y contenido del envase:** Venlabrain Retard 75 mg comprimidos de liberación prolongada está disponible en los siguientes formatos: Blíster de PVC/policlorotrifluoretileno/aluminio: tamaños de envase: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 100 y 500 (sólo para uso hospitalario) comprimidos de liberación prolongada. Frasco PEAD con gel de sílice desecante en el tapón: tamaños de envase: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 105, 106, 110 y 500 (sólo para uso hospitalario) comprimidos de liberación prolongada. Venlabrain Retard 150 mg comprimidos de liberación prolongada está disponible en los siguientes formatos: Blíster de PVC/policlorotrifluoretileno/aluminio: tamaños de envase: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 100 y 500 (sólo para uso hospitalario) comprimidos de liberación prolongada. Frasco PEAD con gel de sílice desecante en el tapón: tamaños de envase: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100, 105, 106, 110 y 500 (sólo para uso hospitalario) comprimidos de liberación prolongada. Venlabrain Retard 225 mg comprimidos de liberación prolongada está disponible en los siguientes formatos: Blíster de PVC/policlorotrifluoretileno/aluminio: tamaños de envase: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 100 y 500 (sólo para uso hospitalario) comprimidos de liberación prolongada. Frasco PEAD con gel de sílice desecante en el tapón: tamaños de envase: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 100 y 500 (sólo para uso hospitalario) comprimidos de liberación prolongada. Venlabrain Retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada está disponible en los siguientes formatos: Blíster de PVC/policlorotrifluoretileno/aluminio: tamaños de envase: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 100 y 500 (sólo para uso hospitalario) comprimidos de liberación prolongada. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** EXELTIS HEALTHCARE, S.L. Avda de Miralcampo 7. Polígono Industrial Miralcampo. 19200 Azuqueca de Henares. Guadalajara. España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Venlabrain Retard 75 mg comprimidos de liberación prolongada; Nº Registro: 69.752 Venlabrain Retard 150 mg comprimidos de liberación prolongada; Nº Registro: 69.751 Venlabrain Retard 225 mg comprimidos de liberación prolongada; Nº Registro: 69.750. Venlabrain Retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada; Nº Registro: 84.300 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** abril 2008. Venlabrain 300 mg: septiembre 2019. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 04/2023. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIO:** Venlabrain Retard 75 mg comprimidos de liberación prolongada – 30 comprimidos: PVP 9,22 €; PVP IVA 9,59 €. Venlabrain Retard 150 mg comprimidos de liberación prolongada – 30 comprimidos: PVP 18,42 €; PVP IVA 19,15 €. Venlabrain Retard 225 mg comprimidos de liberación prolongada – 30 comprimidos: PVP 27,63 €; PVP IVA 28,74 €. Venlabrain Retard 300 mg comprimidos de liberación prolongada – 30 comprimidos: PVP 36,84 €; PVP IVA 38,31 €. **12. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Reembolsado por el SNS.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Rizaport 10 mg películas bucodispersables EFG. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada película bucodispersable contiene 14,53 mg de benzoato de rizatriptán (equivalentes a 10 mg rizatriptán). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Películas bucodispersables. Película blanca rectangular flexible con dimensiones de 2 x 3 cm. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** tratamiento agudo de la fase de cefalea de las crisis de migraña con o sin aura en adultos. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología: Rizaport no debe utilizarse profilácticamente. *Adultos a partir de los 18 años de edad:* la dosis recomendada es de 10 mg. Repetición de la dosis: las dosis deben estar separadas al menos por intervalos de 2 horas; en un período de 24 horas no deben tomarse más de 2 dosis: - *para la recurrencia de la cefalea en las 24 horas:* si la cefalea reaparece después del alivio de la crisis inicial, puede tomarse una nueva dosis. Deben respetarse los límites de administración indicados anteriormente. - *falta de respuesta:* la eficacia de una segunda dosis para el tratamiento de la misma crisis, cuando la dosis inicial es ineficaz, no ha sido estudiada en los estudios controlados. Por consiguiente, si un paciente no responde a la primera dosis, no debe tomarse una segunda dosis para la misma crisis. Los estudios clínicos muestran que los pacientes que no responden al tratamiento de una crisis, probablemente, todavía pueden responder al tratamiento de crisis posteriores. Algunos pacientes deben recibir la dosis mínima (5 mg) de rizatriptán, en particular los siguientes grupos de pacientes: - Pacientes en tratamiento con propranolol. La administración de rizatriptán debe separarse al menos 2 horas de la administración de propranolol. (Ver sección 4.5). - Pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. - Pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Las dosis deben estar separadas al menos por intervalos de 2 horas; en un período de 24 horas no deben administrarse más de 2 dosis. *Población pediátrica: niños y adolescentes (menores de 18 años de edad):* no se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de rizatriptán en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. Pacientes de edad avanzada: la seguridad y eficacia de rizatriptán en pacientes de más de 65 años no se han evaluado sistemáticamente. **Forma de administración.** No es preciso tomar Rizaport películas bucodispersables con agua. La película bucodispersable debe ser colocada en la lengua, donde se disolverá y tragará con la saliva. La película bucodispersable puede utilizarse en situaciones en las que no dispone de líquidos, o para evitar las náuseas y los vómitos que pueden acompañar a la ingestión de comprimidos con líquidos. **4.3 Contraindicaciones:** hipersensibilidad a rizatriptán o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.; administración simultánea de inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o utilización en las dos semanas siguientes a la supresión del tratamiento con inhibidores de la MAO. (Ver sección 4.5); Rizatriptán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave; Rizatriptán está contraindicado en pacientes que hayan sufrido un accidente cerebrovascular (ACV) o un ataque isquémico transitorio (AIT); hipertensión moderadamente grave o grave, o hipertensión leve no tratada; enfermedad arterial coronaria establecida, como cardiopatía isquémica (angina de pecho, antecedentes de infarto de miocardio o isquemia silente documentada), signos y síntomas de cardiopatía isquémica o angina de Prinzmetal; enfermedad vascular periférica; uso concomitante de rizatriptán y ergotamina, derivados de la ergotamina (entre ellos la metisergida) u otros agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D}. (Ver sección 4.5). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Rizatriptán solo debe administrarse a pacientes en los que se haya establecido un claro diagnóstico de migraña. Rizatriptán no debe administrarse a pacientes con migraña basilar o hemipléjica. Rizatriptán no debe utilizarse para el tratamiento de cefaleas "atípicas", es decir, las que pueden asociarse con afecciones médicas potencialmente graves (p. ej. ACV, rotura de aneurisma) en las que la vasoconstricción cerebrovascular podría ser nociva. Rizatriptán puede asociarse con síntomas transitorios como tensión y dolor torácico, los cuales pueden ser intensos y afectar a la garganta (ver sección 4.8). Cuando se considere que estos síntomas indican cardiopatía isquémica, no deben tomarse más dosis y se debe llevar a cabo una evaluación adecuada. Como en el caso de otros agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D}, rizatriptán no debe administrarse, sin una evaluación previa, en pacientes que es probable que padezcan una enfermedad cardíaca no identificada, ni en pacientes con riesgo de enfermedad coronaria (EC) (p. ej. pacientes con hipertensión, diabéticos, fumadores o usuarios de tratamientos sustitutos de nicotina, varones de más de 40 años de edad, mujeres posmenopáusicas, pacientes con bloqueo de rama y los que tienen antecedentes familiares importantes de EC). Las evaluaciones cardiológicas pueden no identificar a todos los pacientes que tienen una cardiopatía y en casos muy raros, se han producido acontecimientos cardíacos graves en pacientes sin cardiopatía subyacente cuando se les han administrado agonistas 5-HT₁. Los pacientes con EC establecida no deben ser tratados con rizatriptán (ver sección 4.3). Los agonistas de los receptores 5HT_{1B/1D} se han asociado con vasoespasmos coronario. En casos raros, se ha notificado isquemia miocárdica o infarto con los agonistas de los receptores 5HT_{1B/1D} incluyendo rizatriptán (ver sección 4.8). No deben emplearse otros agonistas 5-HT_{1B/1D} (p. ej. sumatriptán) simultáneamente con rizatriptán (ver sección 4.5). Se recomienda esperar al menos seis horas después del uso de rizatriptán antes de la administración de medicamentos ergotámicos (p. ej., ergotamina, dihidroergotamina o metisergida). Después de la administración de una preparación con ergotamina deben transcurrir al menos 24 horas antes de administrarse rizatriptán. Aunque no se observaron efectos vasoespásticos aditivos en un estudio de farmacología clínica en el que 16 varones sanos recibieron rizatriptán oral y ergotamina parenteral, estos efectos aditivos son teóricamente posibles (ver sección 4.3). Se ha notificado síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el tratamiento concomitante con triptanes e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SRSS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Estas reacciones pueden ser graves. Si se justifica clínicamente el tratamiento concomitante de rizatriptán y un SRSS o un IRSN, se recomienda un seguimiento adecuado del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento, con el aumento de la dosis o con la adición de otro medicamento serotoninérgico (ver sección 4.5). Las reacciones adversas pueden ser más frecuentes durante el uso concomitante de triptanes (agonistas 5-HT_{1B/1D}) y plantas medicinales que contengan hipérico (Hierba de San Juan, *Hypericum perforatum*). Se puede producir angioedema (p. ej. edema facial, hinchazón de lengua, edema faríngeo) en pacientes tratados con triptanes, entre ellos rizatriptán. Si se produce angioedema de la lengua o de la faringe, el paciente debe mantenerse bajo observación médica hasta que los síntomas hayan desaparecido. El tratamiento debe interrumpirse rápidamente y sustituirse por un medicamento que pertenezca a otra clase de medicamentos. Debe considerarse la posibilidad de interacción al administrar rizatriptán a pacientes en tratamiento con sustratos del CYP 2D6 (ver sección 4.5). **Cefaleas por abuso de medicación (CAM):** el uso prolongado de cualquier analgésico para tratar las cefaleas puede empeorarlas. Si se administra o se sospecha esta situación, debe obtenerse consejo médico y debe interrumpirse el tratamiento. El diagnóstico de cefaleas por abuso de medicación debe sospecharse en pacientes con cefaleas frecuentes o diarias a pesar de (o por) el uso regular de medicamentos para la cefalea. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** *ergotamina, derivados de la ergotamina (incluyendo metisergida), otros agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D}:* debido a un efecto aditivo, el uso concomitante de rizatriptán y ergotamina, derivados de la ergotamina (incluyendo metisergida) u otros agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D} (p. ej., sumatriptán, zolmitriptán, naratriptán) aumenta el riesgo de vasoconstricción de las arterias coronarias y de efectos hipertensivos. Esta combinación está contraindicada (ver sección 4.3). *Inhibidores de la monoaminoxidasa:* rizatriptán es metabolizado principalmente por la monoaminoxidasa subtipo 'A' (MAO-A). Las concentraciones plasmáticas de rizatriptán y su metabolito activo N-monodesmetil aumentaron por la administración simultánea de un inhibidor reversible selectivo de la MAO-A. Se esperan efectos análogos o mayores con inhibidores de la MAO no selectivos, reversibles (p. ej., linezolid) e irreversibles. Debido a un riesgo de vasoconstricción de las arterias coronarias y de crisis hipertensivas, la administración de rizatriptán a pacientes que toman inhibidores de la MAO está contraindicada (ver sección 4.3). *Betabloqueantes:* las concentraciones plasmáticas de rizatriptán pueden aumentar por la administración simultánea de propranolol. Este aumento se debe, con gran probabilidad, a la interacción metabólica de primer paso entre los dos medicamentos, ya que la MAO-A desempeña un papel en el metabolismo tanto de rizatriptán como de propranolol. Esta interacción conduce a un aumento medio del AUC y de la C_{max} del 70-80 %. En los pacientes tratados con propranolol, debe emplearse la dosis de 5 mg de rizatriptán (ver sección 4.2). En un estudio de interacción farmacológica, nadolol y metoprolol no alteraron las concentraciones plasmáticas de rizatriptán. *Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SRSS)/ Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y síndrome serotoninérgico:* ha habido notificaciones describiendo pacientes con síntomas compatibles con síndrome serotoninérgico (que comprende estado mental alterado, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el tratamiento concomitante con triptanes e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SRSS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) (ver sección 4.4). Los estudios in vitro indican que rizatriptán inhibe la enzima citocromo P450 2D6 (CYP 2D6). No se dispone de datos de interacción clínica. Debe considerarse la posibilidad de interacción cuando se administra rizatriptán a pacientes en tratamiento con sustratos de la CYP 2D6. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia:** **Embarazo:** no se ha establecido la seguridad del rizatriptán para su uso durante el embarazo. Los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos con dosis superiores a las terapéuticas en el desarrollo del embrión o el feto, ni en el curso de la gestación, el parto y el desarrollo posnatal. Como los estudios de reproducción y desarrollo animal no siempre predicen la respuesta humana, rizatriptán solo deberá usarse durante el embarazo cuando sea claramente necesario. **Lactancia:** los estudios en ratas indicaron un paso muy alto de rizatriptán a la leche. Se observaron disminuciones transitorias muy leves en el peso corporal de las crías antes del destete solo cuando la exposición sistémica de la madre era bastante superior a los niveles de exposición máxima para humanos. No hay datos en humanos. Por tanto, deberá tenerse cuidado al administrar rizatriptán a mujeres que estén amamantando. La exposición del lactante debe reducirse al mínimo, evitando la lactancia durante las 24 horas siguientes al tratamiento. **Fertilidad:** no se han investigado los efectos sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en animales únicamente han revelado efectos mínimos sobre la fertilidad a concentraciones plasmáticas muy superiores a las concentraciones terapéuticas en humanos (más de 500 veces). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** la migraña o el tratamiento con rizatriptán pueden producir somnolencia. Se debe recomendar a los pacientes que valoren su capacidad para realizar tareas complejas, tales como conducir, durante las crisis de migraña y tras la administración de rizatriptán. **4.8 Reacciones adversas:** Rizatriptán (como comprimidos y formulación liofilizada oral) se valoró hasta un año en más de 8.630 pacientes adultos en estudios clínicos controlados. Las reacciones adversas más frecuentes evaluadas en estudios clínicos fueron mareo, somnolencia y astenia/fatiga. Las siguientes reacciones adversas han sido evaluadas en estudios clínicos y/o notificadas en la experiencia tras la comercialización: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Trastornos del sistema inmunológico:** raras: reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia/reacciones anafilactoides. **Trastornos psiquiátricos:** frecuentes: insomnio; poco frecuentes: desorientación, nerviosismo. **Trastornos del sistema nervioso:** frecuentes: mareo, somnolencia, parestesia, cefalea, hipoestesia, disminución de la agudeza mental; poco frecuentes: ataxia, vértigo, disgeusia/mal sabor, temblor, síncope; frecuencia no conocida: crisis, síndrome serotoninérgico. **Trastornos oculares:** poco frecuentes: visión borrosa. **Trastornos cardíacos:** frecuentes: palpitaciones; poco frecuentes: arritmia, ECG anormal, taquicardia; raras: accidente cerebrovascular (la mayoría de estas reacciones adversas se han notificado en pacientes con factores de riesgo que predisponen a la arteriopatía coronaria), bradicardia; frecuencia no conocida: isquemia o infarto de miocardio (la mayoría de estas reacciones adversas se han notificado en pacientes de riesgo que predisponen a la arteriopatía coronaria). **Trastornos vasculares:** poco frecuentes: hipertensión, rubor/sofoques; frecuencia no conocida: isquemia vascular periférica. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** frecuentes: molestia faríngea; poco frecuentes: disnea; raras: sibilancias. **Trastornos gastrointestinales:** frecuentes: náuseas, boca seca, vómitos, diarrea, dispepsia; poco frecuentes: sed; frecuencia no conocida: colitis isquémica. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** frecuentes: rubor; poco frecuentes: prurito, urticaria, angioedema (p. ej. edema facial, hinchazón de lengua, edema faríngeo) (ver también angioedema en la sección 4.4), erupción, sudor; frecuencia no conocida: necrólisis epidérmica tóxica. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** frecuentes: pesadez regional, dolor de cuello, rigidez; poco frecuentes: tensión regional, debilidad muscular, dolor facial, migraña. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** frecuentes: astenia/fatiga, dolor en el abdomen o en el pecho. **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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes:** metil etil cetona, alcohol isopropílico, sucralosa, levomentol, triacetina, glicirizato de amonio, copovidona, hidroxipropilcelulosa (E463), dióxido de Titanio (E171), butilhidroxitolueno (E321). **6.2 Incompatibilidades:** No procede. **6.3 Período de validez:** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Sobre que consiste en capas de papel, película de PET, aluminio y copolímero de etileno. Cada película bucodispersable se envasa individualmente en un sobre a prueba de niños. Envases con 2 o 6 películas bucodispersables. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** 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:** Exellis Healthcare S.L. Avenida de Miralcampo, 7. Polígono Industrial Miralcampo. 19200 Azuqueca de Henares. Guadalajara. España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 83.547. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Octubre 2018. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Octubre 2018. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIO:** Rizaport 10 mg películas bucodispersables EFG – 6 películas bucodispersables: PVP 25,38 €; PVP IVA 26,40 €. **12. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsado por el SNS.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Nabilab 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG. Nabilab 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Nabilab 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG. Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de hidrocloruro de memantina, que equivalen a 8,31 mg de memantina. Nabilab 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG. Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de hidrocloruro de memantina, que equivalen a 16,62 mg de memantina. Excipiente con efecto conocido: Cada comprimido de 20 mg contiene 0,04 mg de amarillo anaranjado S (E110). (Ver sección 4.4). Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido recubierto con película. Nabilab 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: comprimidos recubiertos con película de color blanco, forma oblonga biconvexa, ranurados en una cara. El comprimido puede dividirse en dos dosis iguales. Nabilab 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG: comprimidos recubiertos con película de color rosa a naranja y forma elíptica biconvexa. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave. **4.2 Posología y forma de administración:** El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El tratamiento se debe iniciar únicamente si se dispone de un cuidador que monitorice regularmente la toma del fármaco por parte del paciente. Se debe realizar el diagnóstico siguiendo las directrices actuales. La tolerabilidad y la dosis de memantina se deben reevaluar de forma regular, preferiblemente dentro de los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento. Por lo tanto el beneficio clínico de memantina y la tolerabilidad del paciente al tratamiento se deben reevaluar de forma regular de acuerdo a las directrices clínicas vigentes. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras el beneficio terapéutico sea favorable y el paciente tolere el tratamiento con memantina. La interrupción del tratamiento con memantina se debe considerar cuando ya no se evidencie su efecto terapéutico o si el paciente no tolera el tratamiento. Nabilab debe administrarse una vez al día, siempre a la misma hora. Los comprimidos recubiertos con película pueden tomarse con o sin alimentos. Adultos: Ajuste de la dosis La dosis máxima diaria es de 20 mg al día. Para reducir el riesgo de sufrir reacciones adversas, la dosis de mantenimiento se alcanza incrementando la dosis 5 mg cada semana durante las primeras 3 semanas de la siguiente manera: Semana 1 (día 1-7): El paciente debe tomar la mitad de un comprimido recubierto con película de 10 mg (5mg) al día durante 7 días. Semana 2 (día 8-14): El paciente debe tomar un comprimido recubierto con película de 10 mg (10 mg) al día durante 7 días. Semana 3 (día 15-21): El paciente debe tomar un comprimido recubierto con película de 10 mg y medio (15 mg) al día durante 7 días. A partir de la semana 4: El paciente debe tomar dos comprimidos recubiertos con película de 10 mg (20 mg) o un comprimido recubierto con película de 20 mg al día. Dosis de mantenimiento La dosis recomendada de mantenimiento es de 20 mg al día. Pacientes de edad avanzada: Basándose en estudios clínicos, la dosis recomendada para los pacientes mayores de 65 años es de 20 mg al día (dos comprimidos recubiertos con película de 10 mg administrados una vez al día o un comprimido recubierto con película de 20mg administrado una vez al día), tal como se ha descrito anteriormente. Niños y adolescentes: No se recomienda el uso de Nabilab en niños menores de 18 años debido a una falta de datos de seguridad y eficacia. Insuficiencia renal: En pacientes con función renal levemente afectada (aclaramiento de creatinina de 50 - 80 ml/min), no es necesario ajustar la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 - 49 ml/min), la dosis diaria debe ser de 10 mg al día. Si se tolera bien después de, al menos 7 días de tratamiento, la dosis podría aumentarse hasta 20 mg/día de acuerdo con el esquema de titulación estándar. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 5-29 ml/min) la dosis diaria debe ser de 10 mg al día. Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A y Child-Pugh B) no es necesario ajustar la dosis. No existen datos disponibles sobre el uso de memantina en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda la administración de memantina en pacientes con insuficiencia hepática grave. **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:** Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con epilepsia, antecedentes de crisis convulsivas o en pacientes con factores de riesgo para padecer epilepsia. Se debe evitar la administración concomitante de antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA) como la amantadina, la ketamina y el dextrometorfano. Estos compuestos actúan sobre el mismo sistema receptor que memantina y, por lo tanto, las reacciones adversas (principalmente las relacionadas con el sistema nervioso central [SNC]) pueden ser más frecuentes o más intensas (ver sección 4.5). Todos aquellos factores que aumenten el pH urinario (ver sección 5.2 "Eliminación") pueden requerir una monitorización rigurosa del paciente. Entre estos factores se incluyen cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de carnívora a vegetariana, o una ingesta masiva de tampones gástricos alcalinizantes. Asimismo, el pH urinario puede estar elevado en estados de acidosis tubular renal (ATR) o infecciones graves del tracto urinario por bacterias del género Proteus. En la mayoría de los ensayos clínicos, se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente, enfermedad cardíaca congestiva (NYHA III-IV) o hipertensión no controlada. Como consecuencia, los datos en estos pacientes son limitados y los pacientes que presenten estas condiciones deben supervisarse cuidadosamente. Nabilab 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG: Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo anaranjado S (E110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Debido a los efectos farmacológicos y al mecanismo de acción de la memantina, pueden producirse las siguientes interacciones: • El mecanismo de acción sugiere que los efectos de la L-dopa, los agonistas dopaminérgicos y los anticolinérgicos pueden aumentar con el tratamiento concomitante de antagonistas del NMDA como memantina. Se pueden reducir los efectos de los barbitúricos y de los neurolepticos. La administración concomitante de memantina y agentes antiespasmodicos, como el dantroleno o el baclofeno, puede modificar sus efectos y hacer necesario un ajuste de la dosis. • Se debe evitar el uso concomitante de memantina y amantadina, por el riesgo de psicosis farmacotóxica. Los dos compuestos están químicamente relacionados con los antagonistas del NMDA. Esto mismo podría aplicarse para la ketamina y el dextrometorfano (ver sección 4.4). También hay un caso clínico publicado sobre el posible riesgo de la combinación de memantina y fenitoína. • Otros principios activos, como cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina, que utilizan el mismo sistema de transporte catiónico renal que la amantadina, posiblemente también interactúen con la memantina lo que conlleva un riesgo potencial de aumento de los niveles plasmáticos. • Cuando se co-administra memantina junto con hidroclorotiazida (HCT) o con cualquier combinación con HCT existe la posibilidad de que se produzca una disminución en los niveles séricos de la HCT. • En la experiencia post-comercialización, se ha informado de casos aislados de incremento del cociente internacional normalizado (INR), en pacientes tratados concomitantemente con warfarina. Aunque no se ha establecido relación causal, es aconsejable realizar una monitorización estrecha del tiempo de protrombina o INR, en pacientes tratados concomitantemente con anticoagulantes orales. En estudios farmacocinéticos (FC) a dosis únicas realizados en sujetos jóvenes sanos, no se han observado interacciones relevantes principio activo-principio activo entre memantina y gliburida/metformina o donepezilo. En un ensayo clínico realizado en sujetos jóvenes sanos, no se han observado efectos relevantes de memantina sobre la farmacocinética de la galantamina. Memantina no inhibió las isoformas CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavina monooxigenasa, la epóxido hidrolasa o la sulfonación in vitro. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia:** No se dispone de datos clínicos sobre la utilización de memantina durante el embarazo. Estudios con animales indican un riesgo potencial de disminución del crecimiento intrauterino con niveles de exposición idénticos o ligeramente más altos que los niveles de exposición en humanos (ver sección 5.3). No se conoce el riesgo potencial para humanos. Memantina no debe utilizarse durante el embarazo excepto que sea considerado claramente necesario. Se desconoce si memantina se excreta por la leche materna pero, teniendo en cuenta la lipofilia del principio activo, es probable que así sea. Las mujeres que tomen memantina deben suspender la lactancia materna. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La enfermedad de Alzheimer de moderada a grave afecta normalmente la capacidad de conducción y compromete la capacidad para utilizar máquinas. Además, memantina presenta una influencia de leve a moderada sobre la capacidad para conducir y de utilizar máquinas, de forma que se debe advertir especialmente a los pacientes ambulatorios para que tomen precauciones especiales. **4.8 Reacciones adversas:** En los ensayos clínicos en pacientes con demencia de leve a grave, en los que se incluyeron 1784 pacientes tratados con memantina y 1595 pacientes tratados con placebo, la incidencia global de reacciones adversas con memantina no difirió de la de aquellos tratados con placebo; las reacciones adversas fueron, por lo general, de leves a moderadas en gravedad. Las reacciones adversas con mayor frecuencia de aparición que se observaron con una incidencia superior en el grupo de memantina respecto al grupo placebo fueron vértigo (6,3% frente a 5,6%, respectivamente), cefalea (5,2% frente a 3,9%), estreñimiento (4,6% frente a 2,6%), somnolencia (3,4% frente a 2,2%) e hipertensión (4,1% frente a 2,8%). Las reacciones adversas enumeradas en la siguiente tabla proceden de los ensayos clínicos realizados con memantina y la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas se categorizan conforme al sistema de clasificación por órganos, usando el siguiente convenio: muy frecuentes (1/10), frecuentes (de 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (de 1/1.000 a < 1/100), raras (de 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Infecciones e infestaciones: Poco frecuentes: Infecciones fúngicas. Trastor 1 nos del sistema inmunológico: Frecuentes: Hipersensibilidad al medicamento. 2 Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: Somnolencia. Poco frecuentes: Confusión, Alucinaciones . Frecuencia no conocida: Reacciones psicóticas . Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: Vértigo, Alteración del equilibrio. Poco frecuentes: Alteración de la marcha. Muy raras: Convulsiones. Trastornos cardíacos: Poco frecuentes: Insuficiencia cardíaca. Trastornos vasculares: Frecuentes: Hipertensión. Poco frecuentes: Trombosis venosa/tromboembolismo. Trastornos r 2 respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: Disnea. Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: Estreñimiento. Poco Frecuentes: Vómitos. Frecuencia no conocida: Pancreatitis . Trastornos hepato biliares: Frecuentes: Pruebas de función hepática elevadas. Frecuencia no conocida: Hepatitis. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Cefalea. Poco frecuentes: Fatiga. 1 Las alucinaciones se han observado principalmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave. 2) Se han notificado casos aislados en la experiencia post-comercialización. La enfermedad de Alzheimer ha sido asociada con depresión, ideación suicida y suicidio. En la experiencia post-comercialización, se ha notificado la aparición de estos acontecimientos en pacientes tratados con memantina. 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis:** Sólo se dispone de experiencia limitada en casos de sobredosis de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización. Síntomas: Sobredosis relativamente altas (200 mg y 105 mg/día durante 3 días respectivamente) se han asociado únicamente con síntomas como cansancio, debilidad y/o diarrea o han sido asintomáticas. En casos de sobredosis por debajo de 140 mg o dosis no conocida aparecieron en los pacientes síntomas a nivel del sistema nervioso central (confusión, adormecimiento, somnolencia, vértigo, agitación, agresividad, alucinaciones y alteraciones de la marcha) y/o de origen gastrointestinal (vómitos y diarreas). En el caso más extremo de sobredosis, el paciente sobrevivió a la ingesta oral de un total de 2000 mg de memantina con efectos a nivel del sistema nervioso central (coma durante 10 días, y posterior diplopa y agitación). El paciente recibió tratamiento sintomático y plasmaféresis, recuperándose sin secuelas permanentes. En otro caso de sobredosis grave, el paciente también sobrevivió y se recuperó. Dicho paciente había recibido 400 mg de memantina por vía oral, y experimentó síntomas a nivel del sistema nervioso central tales como inquietud, psicosis, alucinaciones visuales, proconvulsividad, somnolencia, estupor e inconsciencia. Tratamiento: En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático. No existe antídoto específico para la intoxicación o sobredosis. Se deben utilizar procedimientos clínicos estándar para la eliminación del principio activo de forma apropiada, por ej.: lavado gástrico, carbón activado (interrupción de la recirculación enterohepática potencial), acidificación de la orina, diuresis forzada. En caso de aparición de signos y síntomas de sobrestimulación general del sistema nervioso central (SNC), se debe considerar llevar a cabo un tratamiento clínico sintomático cuidadoso. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes Núcleo de la cápsula:** Celulosa microcristalina; Povidona K-25; Croscarmellose sódica; Estearato de magnesio; Recubrimiento del comprimido de 10 mg: Hidroxipropilcelulosa; Talco; Recubrimiento del comprimido de 20 mg: Hidroxipropilcelulosa; Hipromelosa; Talco; Dióxido de titanio (E171); Óxido de hierro amarillo (E172); Óxido de hierro rojo (E172); Amarillo anaranjado S (E110). **6.2 Incompatibilidades:** No procede. **6.3 Período de validez:** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Nabilab 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: se acondiciona en blísters PVC+PCTFE+PVC Aluminio en envases con 112 comprimidos. Nabilab 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG: se acondiciona en blísters PVC+PCTFE+PVC Aluminio en envases con 56 comprimidos. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. 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:** Exeltis Healthcare S.L. Avda. de Miralcamp 7. Polígono Industrial Miralcamp. 19200 Azuqueca de Henares (Guadalajara) España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Nabilab 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 79.079 Nabilab 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 79.080. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Septiembre 2014. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Septiembre 2014. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIO:** Nabilab 10 mg comprimidos EFG - 112 comprimidos: PVP 138,65 €; PVP IVA: 144,20€. Nabilab 20 mg comprimidos EFG - 56 comprimidos: PVP 138,65 €; PVP IVA 144,20 €. **12. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsado por el SNS. Diagnóstico hospitalario. Cupón precinto con visado de inspección.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: NABILA 10 MG/ML SOLUCIÓN ORAL EFG. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada ml de solución contiene 10 mg de memantina hidrocloruro, equivalente a 8,32 mg de memantina. Excipiente con efecto conocido: Cada mililitro de solución contiene 100 mg de sorbitol (E420). Para consultar la lista completa de excipientes. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Solución oral. La solución es transparente e incolora. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1. Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave. **4.2. Posología y forma de administración:** El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. **Posología:** El tratamiento se debe iniciar únicamente si se dispone de un cuidador que monitorice regularmente la toma del fármaco por parte del paciente. Se debe realizar el diagnóstico siguiendo las directrices actuales. La tolerabilidad y la dosis de memantina se deben reevaluar de forma regular, preferiblemente dentro de los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento. Por lo tanto el beneficio clínico de memantina y la tolerabilidad del paciente al tratamiento se deben reevaluar de forma regular de acuerdo a las directrices clínicas vigentes. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras el beneficio terapéutico sea favorable y el paciente tolere el tratamiento con memantina. La interrupción del tratamiento con memantina se debe considerar cuando ya no se evidencie su efecto terapéutico o si el paciente no tolera el tratamiento. Adultos: Ajuste de la dosis: La dosis máxima diaria es de 20 mg una vez al día. Para reducir el riesgo de sufrir reacciones adversas, la dosis de mantenimiento se alcanza incrementando la dosis 5 mg cada semana durante las primeras 3 semanas de la siguiente manera: **Semana 1 (Día 1-7):** El paciente debe tomar 0,5 ml de solución (5mg) al día durante 7 días. **Semana 2 (Día 8-14):** El paciente debe tomar 1 ml de solución (10 mg) al día durante 7 días. **Semana 3 (día 15-21):** El paciente debe tomar 1,5 ml de solución (15 mg) al día durante 7 días. **A partir de la semana 4:** El paciente debe tomar 2 ml de solución (20 mg) al día administrados de una sola vez. Dosis de mantenimiento: La dosis recomendada de mantenimiento es de 20 mg al día. Pacientes de edad avanzada: Basándose en estudios clínicos, la dosis recomendada para los pacientes mayores de 65 años es de 20 mg al día (2 ml de solución, medidos con la jeringa de dosificación oral), tal como se ha descrito anteriormente. Insuficiencia renal: En pacientes con función renal levemente afectada (aclaramiento de creatinina 50 - 80 ml/min), no es necesario ajustar la dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 - 49 ml/min), la dosis diaria debe ser de 10 mg (1 ml de solución). Si se tolera bien, después de al menos 7 días de tratamiento, la dosis podría aumentarse hasta 20 mg/día de acuerdo con el esquema de titulación estándar. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 5-29 ml/min) la dosis diaria debe ser de 10 mg (1 ml de solución). Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A y Child-Pugh B) no es necesario ajustar la dosis. No existen datos disponibles sobre el uso de memantina en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se recomienda la administración de Nabilab a pacientes con insuficiencia hepática grave. Población pediátrica: No se dispone de datos. **Forma de administración:** Nabilab debe administrarse por vía oral una vez al día, a la misma hora cada día. La solución puede tomarse con o sin alimentos. La jeringa de dosificación oral incluida en el envase permite dosificar el medicamento directamente por vía oral. Alternativamente, puede travasarse la dosis a una cucharita o a un vaso con una pequeña cantidad de agua. **4.3. Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con epilepsia, antecedentes de crisis convulsivas o en pacientes con factores de riesgo para padecer epilepsia. Se debe evitar la administración concomitante de otros antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA) como la amantadina, la ketamina y el dextrometorfano. Estos compuestos actúan sobre el mismo sistema receptor que memantina y, por lo tanto, las reacciones adversas (principalmente relacionadas con el Sistema Nervioso Central [SNC]) pueden ser más frecuentes o más intensas. Todos aquellos factores que aumenten el pH urinario pueden requerir una monitorización rigurosa del paciente. Entre estos factores se incluyen cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de carnívora a vegetariana, o una ingesta masiva de tampones gástricos alcalinizantes. Asimismo, el pH urinario puede estar elevado en estados de acidosis tubular renal (ATR) o infecciones graves del tracto urinario por bacterias del género Proteus. En la mayoría de los ensayos clínicos, se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente, enfermedad cardíaca congestiva (NYHA III-IV) o hipertensión no controlada. Como consecuencia, los datos en estos pacientes son limitados y los pacientes que presenten estas condiciones deben supervisarse cuidadosamente. **Advertencias sobre excipientes:** Este medicamento contiene 100 mg de sorbitol por cada ml de solución. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Debido a los efectos farmacológicos y al mecanismo de acción de memantina, pueden producirse las siguientes interacciones: • El mecanismo de acción sugiere que los efectos de la L-dopa, los agonistas dopaminérgicos y los anticolinérgicos pueden aumentar con el tratamiento concomitante de antagonistas del NMDA como memantina. Se pueden reducir los efectos de los barbitúricos y de los neurolepticos. La administración concomitante de memantina y agentes antiespasmodicos, como el dantroleno o el baclofeno, puede modificar sus efectos y hacer necesario un ajuste de la dosis. • Se debe evitar el uso concomitante de memantina y amantadina, por el riesgo de psicosis farmacotóxica. Los dos compuestos están químicamente relacionados con los antagonistas del NMDA. Esto mismo podría aplicarse para la ketamina y el dextrometorfano. También hay un caso clínico publicado sobre el posible riesgo de la combinación de memantina y fenitoína. • Otros principios activos, como cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina, que utilizan el mismo sistema de transporte catiónico renal que la amantadina, posiblemente también interactúen con la memantina lo que conlleva un riesgo potencial de aumento de los niveles plasmáticos. • Cuando se co-administra memantina junto con hidroclorotiazida (HCT) o con cualquier combinación con HCT existe la posibilidad de que se produzca una disminución en los niveles séricos de la HCT. • En la experiencia post-comercialización se ha informado de casos aislados de incremento del cociente internacional normalizado (INR), en pacientes tratados

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS	FRECUENCIA	REACCIONES ADVERSAS
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones fúngicas
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Somnolencia Confusión Alucinaciones ¹ Reacciones psicóticas ²
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Muy raras	Vértigo Alteración del equilibrio Alteración de la marcha Convulsiones
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Insuficiencia cardíaca
Trastornos vasculares	Frecuentes Poco frecuentes	Hipertensión Trombosis venosa / tromboembolismo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Estreñimiento Vómitos Pancreatitis ²
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes Frecuencia no conocida	Pruebas de función hepática elevadas Hepatitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes Poco frecuentes	Dolor de cabeza Fatiga

¹Las alucinaciones se han observado principalmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave. ²Se han notificado casos aislados en la experiencia post-comercialización.

concomitantemente con warfarina. • Aunque no se ha establecido relación causal, es aconsejable realizar una monitorización estrecha del tiempo de protrombina o INR, en pacientes tratados concomitantemente con anticoagulantes orales. En estudios farmacocinéticos (FC) a dosis únicas realizados en sujetos jóvenes sanos, no se han observado interacciones relevantes fármaco-fármaco entre memantina y gliburida/metformina y/o donepezilo. En un ensayo clínico realizado en sujetos jóvenes sanos, no se han observado efectos relevantes de memantina sobre la farmacocinética de la galantamina. Memantina no inhibió las isoformas CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavina monooxigenasa, la epóxido hidrolasa o la sulfonación in vitro. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia:** Embarazo: No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de memantina en mujeres embarazadas. Estudios con animales indican un riesgo potencial de disminución del crecimiento intrauterino a niveles de exposición idénticos o ligeramente más altos que los niveles de exposición en humanos. No se conoce el riesgo potencial para humanos. Memantina no debe utilizarse durante el embarazo excepto que sea considerado claramente necesario. Lactancia: Se desconoce si memantina se excreta por la leche materna pero, teniendo en cuenta la lipofilia del principio activo, es probable que así sea. Las mujeres que tomen memantina deben suspender la lactancia materna. Fertilidad: No se notificaron con memantina reacciones adversas en fertilidad ni en hombres ni en mujeres. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La enfermedad de Alzheimer de moderada a grave afecta normalmente la capacidad de conducción y compromete la capacidad para utilizar máquinas. Además, memantina presenta una influencia de leve a moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, de forma que se debe advertir especialmente a los pacientes ambulatorios para que tomen precauciones especiales. **4.8. Reacciones adversas:** En los ensayos clínicos en pacientes con demencia de leve a grave en los que se incluyeron 1784 pacientes tratados con memantina y 1595 pacientes tratados con placebo, la incidencia global de reacciones adversas con memantina no difirió de la de aquellos tratados con placebo; las reacciones adversas fueron por lo general de leves a moderadas en gravedad. Las reacciones adversas con mayor frecuencia de aparición que se observaron con una incidencia superior en el grupo de memantina respecto al grupo placebo fueron vértigo (6,3% frente a 5,6%, respectivamente), dolor de cabeza (5,2% frente a 3,9%), estreñimiento (4,6% frente a 2,6%), somnolencia (3,4% frente a 2,2%) e hipertensión (4,1% frente a 2,8%). Las reacciones adversas al medicamento (RAM) enumeradas en la siguiente tabla proceden de los ensayos clínicos realizados con memantina y la experiencia postcomercialización. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas se categorizan conforme al sistema de clasificación por órganos, usando el siguiente convenio: 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), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. La enfermedad de Alzheimer ha sido asociada con depresión, ideación suicida y suicidio. En la experiencia post-comercialización, se ha notificado la aparición de estos acontecimientos en pacientes tratados con memantina. **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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9. Sobredosis:** solo se dispone de experiencia limitada en casos de sobredosis de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización. **Síntomas:** sobredosis relativamente altas (200 mg y 105 mg/día durante 3 días respectivamente) se han asociado únicamente con síntomas como cansancio, debilidad y/o diarrea o han sido asintomáticas. En casos de sobredosis por debajo de 140 mg o dosis no conocida aparecieron en los pacientes síntomas a nivel del sistema nervioso central (confusión, adormecimiento, somnolencia, vértigo, agitación, agresividad, alucinaciones y alteraciones de la marcha) y/o de origen gastrointestinal (vómitos y diarrea). En el caso más extremo de sobredosis, el paciente sobrevivió a la ingesta oral de un total de 2000 mg de memantina con efectos a nivel del sistema nervioso central (coma durante 10 días, y posterior diplopía y agitación). El paciente recibió tratamiento sintomático y plasmáferesis, recuperándose sin secuelas permanentes. En otro caso de sobredosis grave, el paciente también sobrevivió y se recuperó. Dicho paciente había recibido 400 mg de memantina por vía oral, y experimentó síntomas a nivel del sistema nervioso central tales como inquietud, psicosis, alucinaciones visuales, proconvulsividad, somnolencia, estupor e inconsciencia.

Tratamiento: en caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático. No existe antídoto específico para la intoxicación o sobredosis. Se deben utilizar procedimientos estándar clínicos para la extracción del principio activo de forma apropiada, por ej.: lavado gástrico, carbón activado (interrupción de la recirculación enterohepática potencial), acidificación de la orina, diuresis forzada. En caso de aparición de signos y síntomas de sobrestimulación general del sistema nervioso central (SNC), se debe considerar llevar a cabo un tratamiento clínico sintomático cuidadoso. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes:** Sorbato potásico (E202). Sorbitol líquido no cristizable (E420). Agua purificada. **6.2. Incompatibilidades:** No aplica. **6.3. Periodo de validez:** 24 meses. Una vez abierto, el contenido del frasco debe ser utilizado en 3 meses. **6.4. Precauciones especiales de conservación:** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase:** Botella: vidrio topacio tipo III. Cierre: tapón de seguridad HDPE, EPE. Jeringa de dosificación oral: cuerpo de polipropileno y émbolo púrpura, con capacidad de 2 ml y graduación cada 0,5 ml. Adaptador: polipropileno de baja densidad. Envases: 50 o 100 ml. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. 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:** Exeltis Healthcare, S.L. Avda. de Miralcampo, 7. Polígono Industrial Miralcampo, 19200 Azuqueca de Henares (Guadalajara), España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 83.051. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Abril 2018. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Abril 2018. **11. PRESENTACIONES Y PRECIO:** Nabilta 10 mg/ml solución oral EFG, frasco de 100 ml: PVP 124,29 €; PVP IVA 129,26 €. **12. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsado por el SNS. Diagnóstico hospitalario. Cupón precinto con visado de inspección. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.org.es>



Síguenos en X
@RKranion



Acceso a la versión
electrónica de la revista

