

Volumen XVI  
Número 1, 2021  
ISSN: 1577-8843

[www.kranion.es](http://www.kranion.es)  
Indexed in EMBASE/Excerpta Medica

# Kranion

## Dirección

David Ezpeleta

## Colaboradores de este número

David García-Azorín  
María J. Gil Moreno  
Cristina Guijarro Castro  
Alex Jaimes  
Alba López-Bravo  
María S. Manzano Palomo  
Carlos Tejero Juste

## Editoriales

**Neurología clínica e investigación** 3  
*David García-Azorín*

## Artículos de revisión

**Trastornos del sistema nervioso autónomo I:  
evaluación clínica** 5  
*Alba López-Bravo*

**Sistema glinfático y cefalea** 11  
*Alex Jaimes*

**Terapéutica digital en neurología** 17  
*Carlos Tejero Juste*

**Tratamiento sintomático de la demencia:  
papel de la memantina** 24  
*María J. Gil Moreno y María S. Manzano Palomo*

## Neurohumanidades

**Bioética emergente** 30  
*Cristina Guijarro Castro*



**PERMANYER**  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

# Memantina Nabila

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



## PORQUE LOS RECUERDOS IMPORTAN

- Nabila está indicada en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave.<sup>1,2,4</sup>
  - Ha demostrado ser eficaz en la prevención del empeoramiento clínico y en la prevención de la aparición de síntomas conductuales.<sup>5A</sup>
  - Ha demostrado una mejora estadísticamente significativa frente a placebo en las áreas global, cognitiva y funcional.<sup>1,2,4</sup>
- Es bien tolerada en pacientes con enfermedad de Alzheimer (moderada a grave).<sup>\*1,2,6</sup>

Fabricado en la  
Unión Europea



\*La tolerabilidad y la dosis de memantina se deben reevaluar de forma regular, preferiblemente dentro de los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento.

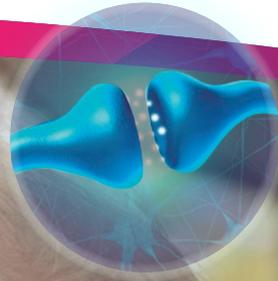


**Exeltis**  
Rethinking healthcare

# En depresión mayor<sup>1,2</sup>

Tianeptina sódica  
**zinosal**  
12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Un nuevo  
comienzo...



...glutamatérgico

## Triple eficacia antidepresiva, ansiolítica y sobre síntomas somáticos<sup>3</sup>

FINANCIADO  
POR EL  
**SNS**



**3** día<sup>1</sup>  
comprimidos

En adultos

**2** día<sup>1</sup>  
comprimidos

En > 70 años

#### Referencias:

1. Ficha técnica de Zinosal® (<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>). [Fecha de acceso Enero 2021]. 2. Álamo C, et al. Tianeptina, un abordaje farmacológico atípico de la depresión. Rev Psychiatr. Salud Ment. 2018;425:1-17. 3. McEwen BS, et al. The neurobiological properties of Tianeptine (Stablon): from monoamine hypothesis to glutamatergic modulation. Molecular Psychiatry. 2010;15(3):237-249.

Fabricado en la  
Unión Europea



**Exeltis**  
Rethinking healthcare

## Dirección

David Ezpeleta

Hospital Universitario Quirónsalud Madrid

## Consejo editorial

<b>Miquel Aguilar</b> Terrassa	<b>Javier DeFelipe</b> Madrid	<b>José Maestre</b> Granada	<b>José M.<sup>a</sup> Ramírez Moreno</b> Badajoz
<b>Román Alberca</b> Sevilla	<b>Samuel Díaz Insa</b> Valencia	<b>Antonio Martínez Salio</b> Madrid	<b>Íñigo Rojas Marcos</b> Sevilla
<b>Celso Arango</b> Madrid	<b>Elena Erro</b> Pamplona	<b>Eduardo Martínez Vila</b> Pamplona	<b>Alex Rovira</b> Barcelona
<b>Manolo Arias</b> Santiago de Compostela	<b>César Fernández-de-las-Peñas</b> Alcorcón	<b>José Masdeu</b> Houston	<b>Juan José Ruiz Ezquerro</b> Zamora
<b>Rafael Arroyo</b> Madrid	<b>Santiago Giménez Roldán</b> Madrid	<b>Albert Molins</b> Girona	<b>Tomás Segura</b> Albacete
<b>Antonio Barceló</b> Palma de Mallorca	<b>Arturo Goicoechea</b> Vitoria	<b>Jordi Montero Homs</b> L'Hospitalet de Llobregat	<b>Pedro Serrano</b> Málaga
<b>Pedro Bermejo</b> Madrid	<b>Lidia Gómez Vicente</b> Madrid	<b>Julio Montes Santiago</b> Vigo	<b>César Tabernero</b> Segovia
<b>Enrique Botia Paniagua</b> Alcázar de San Juan	<b>Jordi González Menacho</b> Reus	<b>Ángela Ollero</b> Ronda	<b>Feliu Titus</b> Barcelona
<b>Cristóbal Carnero</b> Granada	<b>Ángel Guerrero</b> Valladolid	<b>Javier Pardo</b> Madrid	<b>María Teresa Tuñón</b> Pamplona
<b>Javier Carod Artal</b> Inverness, UK	<b>Guillermo Lahera</b> Alcalá de Henares	<b>Juan Antonio Pareja</b> Alcorcón	<b>Martín L. Vargas</b> Segovia
<b>Jaume Coll Cantí</b> Barcelona	<b>Carlos López de Silanes</b> Madrid	<b>Jesús Porta</b> Madrid	<b>Alberto Villarejo</b> Madrid
<b>María Luz Cuadrado</b> Madrid		<b>Joan Prat</b> L'Hospitalet de Llobregat	<b>César Viteri</b> Pamplona
		<b>Alberto Rábano</b> Madrid	<b>Juan José Zarranz</b> Bilbao





**PERMANYER**

[www.permanyer.com](http://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)

© 2021 P. Permanyer

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



[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

ISSN: 1577-8843

Dep. Legal: B-27.045-2001

Ref.: 6481AM211

**Reservados todos los derechos**

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. La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores lleven a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

**Soporte válido**

Comunicado al Departament de Salut (Gran Vía) de la Generalitat de Catalunya: n.º 9015-1240752/2021 – 12/07/2021

# Neurología clínica e investigación

El objetivo de toda investigación es avanzar. Puede aplicar al conocimiento de la fisiología de un sistema, de la fisiopatogenia de una enfermedad o de su historia natural. Puede referirse a la mejor manera de diagnosticarla, discriminándola de entidades similares y detectándola lo antes posible con la menor morbilidad para el enfermo. Puede dedicarse al desarrollo de mejores tratamientos, sintomáticos, preventivos o curativos. Entonces, la primera pregunta que cabría hacerse es: ¿estamos haciendo todo lo posible por avanzar? A todas luces, la respuesta es evidente.

Investigar no es una profesión de moda, no sale en televisión, no existe ese espíritu competitivo que, en otras disciplinas, como el deporte, llegamos a mostrar. De hecho, podría decirse que es un pasatiempo, ya que lo habitual es que muchos investigadores dediquen su tiempo libre a sus proyectos. El sistema sanitario está colapsado y los recursos, humanos y económicos, son limitados. De ahí que su uso eficiente sea más imprescindible que nunca. Como toda inversión, la investigación no da sus frutos de forma inmediata, por tanto, en un mundo de políticas cortoplacistas, apostar por ella no siempre sea prioritario.

El investigador debe ser profesional. Ello implica que debe recibir una formación suficiente, no solo en la disciplina en cuestión, sino en aspectos transversales del método científico, la comunicación científica y la gestión de proyectos. En la actualidad, muchos investigadores sacrifican su tiempo libre, restándolo de actividades sociales, familiares o incluso de otras actividades profesionales más inmediatamente lucrativas, para investigar.

La obtención de financiación pública tampoco es sencilla, por la competitividad existente, que dificulta que el «pez pequeño» pueda competir con grandes grupos establecidos. Además, el lapso entre convocatorias dista de ser flexible y, en algunos casos, la investigación debe ser oportuna para gozar de interés. En lo que respecta al ámbito editorial, cada vez son más las revistas que exigen una tasa para poder publicar, lo cual dificulta el proceso todavía más.

## ¿HACIA DÓNDE DEBERÍA DIRIGIRSE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA?

Actualmente, la distancia entre la investigación básica y la investigación clínica pura podría equipararse a la del mundo animal marino y el mundo terrestre. Algunas especies hacen incursiones en el otro territorio, pero son dos mundos claramente diferenciados. Para avanzar en el conocimiento de una enfermedad, ese abismo debe desaparecer y ambos tipos de investigación deben ir de la mano. La formación del médico en disciplinas básicas se suele circunscribir a unas pocas asignaturas en un momento precoz de la carrera universitaria, en el que el estudiante todavía no sabe ni dónde se ha metido, y que tienen poco que ver con la actividad habitual de un hospital. Los centros más vanguardistas cuentan en su equipo con personas dedicadas prioritariamente a la investigación básica, que forman parte activa de los distintos proyectos y discusiones científicas.

En el otro extremo se encontraría el mundo de la técnica. Si nuestra formación está oxidada en las disciplinas preclínicas, en aspectos relacionados con ingeniería, informática o tecnología es todavía más escasa. Los ingenieros parecen haber identificado este enorme campo por explotar y no solo han creado asignaturas relacionadas, sino carreras enteramente dedicadas a la investigación biomédica. No en vano, los avances médicos y tecnológicos han sido la solución para las grandes crisis a las que se ha enfrentado la especie humana.

En el centro de la investigación tiene que estar el paciente, cuyo rol debe ir más allá de mero sujeto experimental. Los pacientes, como ciudadanos y usuarios del sistema, deben participar en la deliberación

de si un proyecto es o no oportuno, estando involucrados incluso en su diseño. En nuestra opinión, los resultados de aquellos proyectos sufragados con presupuesto público deberían defenderse ante una audiencia de pacientes que hubieran podido leer y estudiar el protocolo, respondiendo a sus preguntas y comunicando las implicaciones de esta investigación en un lenguaje inteligible.

## INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN NEUROLOGÍA

El neurólogo es un investigador nato. Es especialidad clínica por antonomasia, en la que la anamnesis y la semiología siguen siendo la piedra angular de la mayoría de los diagnósticos, obliga a observar cuidadosamente cada detalle, cada matiz y cada variante. La experiencia personal se basa en la reflexión de los casos observados hasta el momento, tanto en lo relativo a la evolución «natural» de una enfermedad como en la evolución «artificial», modificada por los diferentes tratamientos o por el efecto que el ambiente y otros factores puedan tener.

Esta observación puede ser dependiente de su memoria, con el inherente sesgo que aquellos casos con mayor repercusión emocional puedan tener, puede depender de registros más o menos rudimentarios o puede incluso materializarse en forma de estudios observacionales. La saturación de la mayoría de las consultas de neurología penaliza la creación de registros o estudios que consuman mucho tiempo. La ausencia de recursos, no solo aquellos relacionados con la investigación *per se*, sino elementos básicos como soporte administrativo o de enfermería, convierten investigar en una tarea heroica y loable.

Es una de las tragedias de nuestra era que neurólogos de enorme experiencia no puedan compartir con el resto de la comunidad científica y otros países su saber hacer y su conocimiento. Solo podremos poner fin a este tiempo de oscuridad cuando nosotros mismos demos el valor suficiente a la investigación, y exijamos a los gestores sanitarios y responsables que nos den los medios adecuados para realizarla. Desgraciadamente, cuando necesidades más básicas, como la de un contrato digno o la de una mínima estabilidad laboral no están cubiertas, exigir que se defienda la investigación o hacer la proeza de realizarla a contracorriente se convierten en una entelequia.

Este número de *Kranion* aborda diversas cuestiones emergentes en investigación clínica, como el sistema nervioso autónomo, el sistema glinfático y las posibilidades que la terapéutica digital comienza a ofrecer en neurología. El temario se redondea con una profunda revisión de memantina y un valiente trabajo sobre bioética. El cambio de nuestra concepción de un sistema, enfermedad o problema involucrando a nuevos actores que pueden tener un rol clave se llama progreso.

**David García-Azorín**

Servicio de Neurología  
Hospital Universitario de Valladolid  
Valladolid

# Trastornos del sistema nervioso autónomo I: evaluación clínica

Alba López-Bravo

## Resumen

El sistema nervioso vegetativo o autónomo (SNA) constituye una parte importante del sistema nervioso, y su función primordial consiste en controlar las funciones viscerales y mantener la homeostasis. El SNA está compuesto por subsistemas de distinta topografía y funcionalidad, el SNA simpático y el SNA parasimpático, ambos constituidos por una porción central y otra periférica, con vías aferentes y emergentes. Los signos de disfunción autonómica pueden contribuir al diagnóstico de los trastornos del SNA. En su evaluación clínica es crucial la historia clínica completa y el examen físico, mediante una observación adecuada y un razonamiento inductivo. El examen físico autonómico incluye la evaluación del pulso, medición de la presión arterial y frecuencia cardíaca con los cambios posturales, reacciones pupilares, coloración y temperatura de la piel, patrones de sudoración y otros hallazgos específicos de órganos relevantes según la presentación de cada paciente.

**Palabras clave:** Examen físico. Sistema nervioso autónomo. Sistema nervioso simpático. Sistema nervioso parasimpático.

## Abstract

*The vegetative or autonomic nervous system (ANS) is an important part of the nervous system, and its primary function is to control visceral functions and maintain homeostasis. The ANS is composed of subsystems of different topography and functionality, the sympathetic ANS and the parasympathetic ANS, both made up of a central and a peripheral portion, with afferent and efferent pathways. Signs of autonomic dysfunction can contribute to the diagnosis of ANS disorders. In the clinical evaluation of ANS, a complete medical history and physical examination, through adequate observation and inductive reasoning, are crucial. The autonomic examination includes variations in the pulse, postural measurements of blood pressure and heart rate, pupillary reactions, skin coloration and temperature, patterns of sweating, and other organ-specific findings relevant to the individual patient's.*

**Key words:** Physical examination. Autonomic nervous system. Sympathetic nervous system. Parasympathetic nervous system.

## INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso autónomo (SNA) es un componente fundamental del sistema nervioso y está constituido por un complejo conjunto de neuronas y vías nerviosas que controlan la función de los diferentes sistemas viscerales del organismo. Es el responsable del mantenimiento de la homeostasis corporal y de las respuestas de adaptación del organismo ante las variaciones del medio externo e

interno. El SNA, por medio de los tres componentes eferentes que lo integran (simpático, parasimpático y entérico), inerva el músculo cardíaco, el músculo liso de todos los órganos y las glándulas exocrinas y endocrinas. A su vez, tiene importantes conexiones centrales con áreas corticales, diencefálicas y del tronco cerebral (Fig. 1).

Los trastornos del SNA son importantes por dos motivos: a) pueden ser la única patología del pa-

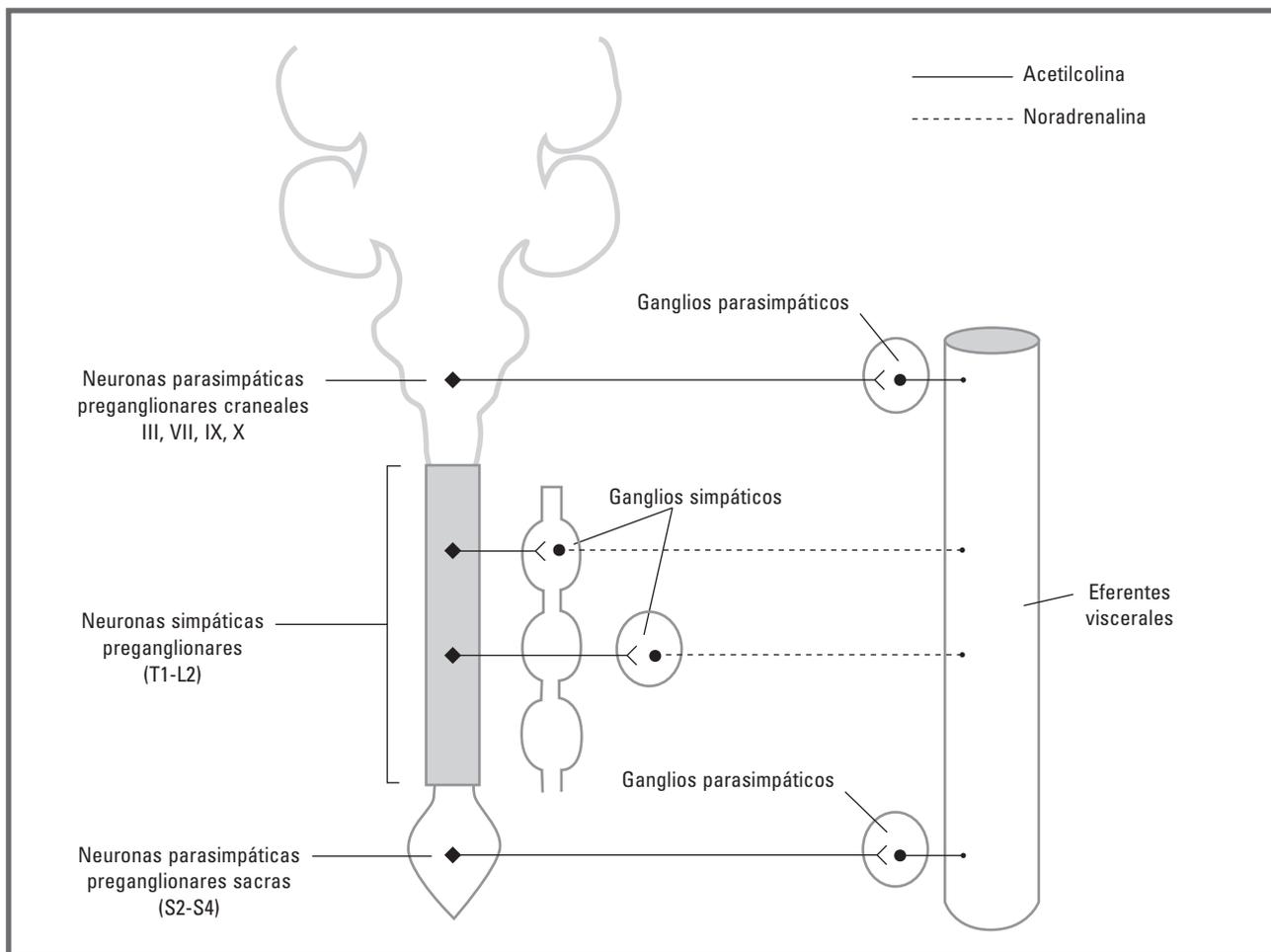


FIGURA 1. Organización general de los sistemas simpático y parasimpático (adaptada de Benarroch, 2007<sup>1</sup>).

ciente, y b) entrañan una morbilidad y mortalidad considerables, que pueden aliviarse o evitarse con el tratamiento oportuno<sup>2</sup>. Las manifestaciones clínicas del SNA son diversas y por ello es necesaria una evaluación clínica de amplio alcance para dirigir los estudios complementarios posteriores. El enfoque depende de la realización de un historial médico detallado y un examen físico completo, seguidos de las pruebas de laboratorio generales y específicas.

## SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO SIMPÁTICO

### Anatomía

El SNA simpático (SNA-S) tiene su centro superior en el hipotálamo posterior y lateral, donde se localizan las neuronas de primer orden. Sus axones se proyectan sobre el asta intermedio-lateral de la médula toraco-lumbar (T1-L2), lugar en el que se sitúan las neuronas vegetativas simpáticas de segundo orden que, a través de fibras preganglionares mielínicas, hacen sinapsis con las neuronas ganglionares o de tercer orden, situadas en los ganglios

prevertebrales y paravertebrales. Las neuronas de tercer orden alcanzan a sus órganos diana mediante largas fibras amielínicas posganglionares<sup>3</sup>.

### Neurotransmisión

La acetilcolina (ACh) es el neurotransmisor de las neuronas de primer y segundo orden (preganglionares) y la noradrenalina es el neurotransmisor posganglionar, con la excepción de las fibras que inervan las glándulas sudoríparas.

### Función

La función del SNA-S es preparar el cuerpo para la lucha y la huida. Con su activación, la frecuencia cardíaca (FC) aumenta, las arteriolas de la piel e intestino se contraen, las arteriolas del músculo esquelético se dilatan y se produce un incremento de la presión arterial (PA). Además, se encarga de inhibir la musculatura lisa bronquial, intestinal y vesical. Dependen también del SNA-S la dilatación pupilar, la piloerección y la sudoración.

## SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO PARASIMPÁTICO

### Anatomía

Las neuronas de primer orden del SNA parasimpático (SNA-PS) se sitúan en el hipotálamo anterior y sus axones llegan a las neuronas de segundo orden. La parte craneal de estas forma los núcleos parasimpáticos de los nervios craneales III (núcleo de Edinger-Westphal), VII (núcleo salival superior y lagrimal), IX (núcleo salival inferior) y X (núcleo dorsal del vago)<sup>1</sup>. La porción inferior está situada en el asta intermediolateral de los mielómeros S2 a S4 e inervan las neuronas viscerales que controlan la micción, el vaciado rectal, la erección del pene o la ingurgitación del clítoris<sup>4</sup>.

### Neurotransmisión

La ACh es el neurotransmisor tanto de las fibras preganglionares como de las posganglionares del SNA-PS.

### Función

La función del sistema parasimpático está dirigida a la conservación y recuperación de la energía. Para ello, disminuye la FC, contrae las pupilas, aumenta el peristaltismo, favorece la actividad glandular y la contracción de la pared vesical.

## ANAMNESIS E HISTORIA CLÍNICA

En la evaluación de un paciente en el que sospechamos un trastorno autonómico, es útil recordar que el SNA está organizado en divisiones anatómicas y funcionales. Una completa valoración del SNA debe incluir la búsqueda de los principales signos y síntomas de disautonomía<sup>2</sup> (Tabla 1). Pueden utilizarse herramientas tipo cuestionario, en los que se recoge y analiza la clínica que presentan los pacientes. Entre ellos destaca el test perfil de síntomas autonómicos (PSA) y su escala de puntuación, *Composite Autonomic Symptom Scale*<sup>5</sup>. En la tabla 2 se muestran diferentes preguntas del test PSA que pueden ser útiles en la anamnesis de los trastornos autonómicos<sup>6</sup>. A partir de los datos obtenidos en la historia clínica, se realizará un examen dirigido de la función autonómica, que puede incluir pruebas fisiológicas, farmacológicas, neuroquímicas, de neuroimagen y genéticas.

### Trastornos cardiovasculares

La disautonomía cardiovascular se manifiesta por alteraciones en la FC y la PA. Al adoptar la bipedestación, la sangre se desplaza caudalmente,

TABLA 1. Principales signos y síntomas de disautonomía

<b>Trastornos cardiovasculares</b>
– Hipotensión ortostática – Presión arterial lábil – Bradicardia/taquicardia
<b>Trastornos de la temperatura</b>
– Hipotermia (poiquilotermia) – Hipertermia (intolerancia al calor)
<b>Trastornos de la sudoración</b>
– Hiposudoración (anhidrosis) localizada o generalizada – Hiperhidrosis localizada (manos y pies) o generalizada – Provocada por estímulos gustativos
<b>Trastornos pupilares y lacrimales</b>
– Irregularidad y arreflexia de pupilas – Ptosis – Sequedad de ojos – Crisis de lacrimación excesiva
<b>Trastornos del sistema digestivo</b>
– Sequedad de boca – Salivación excesiva – Disfagia (disinergia esofágica) – Gastroparesia – Estreñimiento/crisis de diarrea líquida matutina
<b>Trastornos urinarios y esfinterianos</b>
– Polaquiuria/nicturia – Incontinencia/retención – Urgencia miccional
<b>Trastornos de la función sexual</b>
– Disfunción eréctil – Problemas de eyaculación – Priapismo

Adaptada de Berganzo, et al., 2018<sup>2</sup>.

los barorreceptores envían información al sistema nervioso central y se produce una respuesta simpática que aumenta la PA y la FC. Un síntoma de disfunción autonómica que es importante conocer es la intolerancia ortostática. Para detectarla, debemos preguntar al paciente si siente mareo, aturdimiento o sensación presincope al ponerse de pie. Algunos pacientes refieren cefalea, debilidad en las extremidades inferiores o incluso ataxia. En los ancianos, la hipotensión ortostática (HO) puede ser causa de caídas sin otras manifestaciones subjetivas. En su evaluación es importante determinar el tiempo hasta que se produce el primer síntoma y documentar su gravedad<sup>7</sup>.

Algunos pacientes con disautonomía presentan cifras elevadas de PA durante el decúbito o por la noche, que pueden ser paroxísticas y producir síntomas alarmantes. Se debe investigar la presencia

**TABLA 2.** ¿Qué debemos preguntar si sospechamos un trastorno del sistema nervioso autónomo?**Trastornos cardiovasculares**

- ¿Se ha sentido en algún momento mareado, con dificultad para pensar o se ha desmayado después de ponerse de pie tras estar sentado o acostado?
- Al ponerse de pie, ¿con qué frecuencia tiene estas sensaciones o síntomas?
- ¿Cómo calificaría la intensidad de estas sensaciones o síntomas?
- ¿Desde cuándo tiene estas sensaciones o síntomas?
- ¿Cuántas veces ha perdido el conocimiento justo después de ponerse de pie tras estar sentado o acostado?
- ¿Toma precauciones cuando se pone de pie tras estar acostado o sentado?
- ¿En qué parte del día son peores estas sensaciones o síntomas?

**Trastornos de la temperatura y vasomotores**

- ¿Ha cambiado alguna vez el color de su piel a roja, blanca o púrpura? ¿Qué cambio de color se produjo?
- ¿Qué partes de su cuerpo están afectadas por los cambios de coloración?
- ¿Desde cuándo viene teniendo estos cambios de color en la piel?
- Después de un baño o ducha largos, ¿ha notado los pulpejos de sus dedos arrugados?

**Trastornos de la sudoración y secretomotores**

- ¿Se han producido cambios en la sudoración de su cuerpo?
- ¿Se han producido cambios en la sudoración de sus pies?
- ¿Se han producido cambios en su sudoración facial tras comer comidas picantes?
- ¿Se ha producido algún cambio en su capacidad para tolerar el calor durante un día caluroso, trabajo intenso o ejercicio, baño o ducha calientes o sauna?
- ¿Nota sus ojos excesivamente secos?
- ¿Nota su boca demasiado seca?
- ¿Se le forma excesiva cantidad de saliva en la boca?
- ¿Cuál ha sido el máximo de tiempo en que ha tenido alguno de estos síntomas: ojos secos, boca seca o aumento de la producción de saliva?
- ¿Cuál ha sido la evolución de los síntomas (ojos secos, boca seca o aumento de la producción de saliva) que ha tenido durante ese periodo?

**Trastornos pupilares**

- ¿Le ha molestado la luz brillante en los ojos?
- ¿Es muy intensa la sensibilidad a la luz brillante?
- ¿Ha tenido dificultades para fijar la vista? ¿Es muy intensa esta dificultad para fijar la vista?
- ¿Ha tenido visión borrosa? ¿Es muy intensa esta dificultad?
- ¿Ha tenido dificultades para ver por la noche? ¿Es muy intensa esta dificultad?

**Trastornos del sistema digestivo**

- ¿Ha tenido cambios en su peso en los últimos años?
- ¿Ha notado cambios en la rapidez con que se siente lleno al comer una comida?
- ¿Se ha sentido excesivamente lleno o continuamente lleno después de una comida?
- ¿Ha tenido náuseas de forma persistente? ¿Ha vomitado después de una comida?
- ¿Ha sentido malestar o dolor en la boca del estómago?
- ¿Ha tenido calambres o cólicos abdominales? ¿Aparecen estos dolores generalmente después de las comidas?
- ¿Desde cuándo viene teniendo estos calambres o cólicos abdominales?
- ¿Ha tenido episodios diarreicos? ¿Con qué frecuencia? ¿Aparecen los ataques de diarrea generalmente después de comer?
- ¿Se acompañan las diarreas de muchos gases?
- ¿Ha sufrido estreñimiento? ¿Con qué frecuencia e intensidad?
- En caso de haber tenido alguna molestia, ¿cómo calificaría sus alteraciones para tragar?
- ¿Ha tenido dificultades para diferenciar el sabor de los alimentos?

**Trastornos urinarios y esfinterianos**

- ¿Se le ha escapado la orina o ha perdido el control de su función vesical?
- ¿Ha tenido dificultades para orinar?
- ¿Ha tenido algún problema para vaciar completamente la vejiga?

**Trastornos de la función sexual**

- ¿Cómo describiría su deseo sexual habitual?
- ¿Le es posible tener erecciones completas?
- ¿Desde cuándo tiene dificultades en las erecciones? ¿Cómo ha evolucionado esta dificultad?

Adaptada de Martí-Martínez, et al., 2009<sup>6</sup>.

de crisis hipertensivas espontáneas o por estímulos externos<sup>2</sup>. También podemos encontrar elevación de la FC sin modificaciones de la PA al adoptar al decúbito. El paciente aqueja mareo, palpitations, debilidad, temblor de extremidades y sudoración en manos y pies. Este es el caso de la taquicardia ortostática postural, más frecuente en mujeres jóvenes y sin causa conocida.

### Trastornos de la temperatura

En personas con trastornos autonómicos (lesiones medulares, lesiones hipotalámicas, etc.), la hipotermia se puede observar sin exposición prolongada al frío. Igualmente, debemos preguntar por datos de hipertermia, siendo más frecuente en pacientes con anhidrosis por disautonomía (polineuropatías de fibra fina, simpatectomías, etc.).

### Trastornos de la sudoración

Para su evaluación es necesario preguntar a los pacientes si sudan en los días calurosos y cuál es la distribución del sudor. En aquellos con una disminución de la sudoración debemos sospechar una anhidrosis que, en el caso de ser generalizada, suele ir acompañada de ojos y boca secos. Otro aspecto a evaluar es la intolerancia al calor (es decir, si se sienten acalorados, sofocados, mareados y débiles, pero sin sudoración). Para finalizar, se debe preguntar por los cambios en las regiones acras, como la hiposudoración en «guante y calcetín», frecuente en polineuropatías de fibra fina<sup>8</sup>.

### Trastornos pupilares y lacrimales

Los síntomas pupilomotores incluyen visión borrosa o deslumbramiento con la luz del sol brillante o falta de adaptación a la oscuridad. Con frecuencia, estos síntomas están relacionados con dificultades en la acomodación. La falta de lágrimas produce sequedad de los ojos, y el paciente se queja de escozor y sensación de cuerpo extraño.

### Trastornos del sistema digestivo

La sequedad de boca por falta de saliva o la salivación excesiva pueden ser datos de disfunción autonómica. Debemos investigar la anorexia, sensación de plenitud o hinchazón, saciedad temprana y la pérdida de peso, ya que pueden ser la consecuencia de un trastorno de la motilidad gástrica. Este trastorno es relativamente frecuente en pacientes diabéticos con polineuropatía (gastroparesia diabética) y en los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP)<sup>2</sup>. También debemos prestar atención a las alteraciones del ritmo intestinal y la pérdida de función esfinteriana.

### Trastornos esfinterianos y sexuales

La vejiga «neurogénica» suele asociarse a un fallo parasimpático o de las aferencias que contraen el músculo detrusor para vaciar la vejiga. Por ejemplo, en la EP los pacientes suelen referir urgencia miccional y aumento de la frecuencia de micción. En la atrofia multisistémica (AMS), además de la hiperactividad del detrusor, hay una hipoactividad por denervación del esfínter externo. La incontinencia fecal es menos frecuente, pero ocurre en etapas avanzadas de enfermedades neurodegenerativas. También debemos descartar la presencia de íleo paralítico en las lesiones medulares y la ausencia de peristaltismo e hipotonía rectal en su evolución crónica.

La disfunción sexual suele manifestarse como disfunción eréctil en el hombre, experimentando inicialmente un fallo parcial (erecciones poco frecuentes o duraderas) y más tarde un fallo total. Con menor frecuencia, el paciente manifiesta una incapacidad para eyacular, siendo la eyaculación retrógrada ocasional. La disfunción eréctil suele ser un síntoma precoz en la AMS, por lo que una función eréctil normal nos debe hacer dudar de este diagnóstico<sup>7</sup>.

### EXAMEN FÍSICO

El examen físico comienza por la observación, ya que se pueden obtener datos relevantes a partir de la apariencia y el comportamiento del paciente. Por ejemplo, si un paciente acude a la consulta con varias capas de ropa cuando la temperatura ambiente es cálida, puede hacernos sospechar un trastorno de la termorregulación. Igualmente, si el paciente, antes de estrechar la mano, se pasa la palma por su ropa puede tener un problema de sudoración. El segundo aspecto del examen incluye la evaluación del movimiento y la postura del paciente ante el que nos encontramos. Debemos prestar atención a la expresividad facial o los cambios en la voz durante la conversación. Otros datos como la lentitud, rigidez o temblor pueden hacernos pensar en una enfermedad neurodegenerativa. Para finalizar, pasaremos a realizar un examen físico dirigido a los diferentes componentes del sistema autonómico.

### Examen de los signos vitales

Se debe determinar la PA y FC en la posición supina y en bipedestación, después de haber descansado en decúbito supino durante al menos dos minutos. Tras la bipedestación, se medirá la PA tras haber transcurrido un minuto, y si se encuentra en límites normales es apropiado repetir la medición a

los dos y cinco minutos. La HO se define como una caída de la PA sistólica igual o superior a 20 mmHg o de 10 mmHg de la PA diastólica en los primeros tres minutos tras la bipedestación<sup>8</sup>. La presencia de HO sin taquicardia refleja es evidencia de insuficiencia barorrefleja-simpaticoneural y barorrefleja-cardiovagal generalizada. En la evaluación de la integridad de la inervación parasimpática debemos palpar el pulso mientras el paciente respira profundamente, evaluar si tiene pausas y si hay arritmia sinusal respiratoria. Para finalizar, la activación parasimpática al adoptar la bipedestación puede provocar un aumento inmediato y transitorio de la FC durante los primeros 15-30 segundos<sup>8</sup>.

### Examen de piel y mucosas

Para evaluar la función vasomotora se deben buscar cambios en la coloración de la piel, especialmente en las partes acras. Debe compararse la temperatura, color y sudoración, y mediante la palpación descartar la presencia de alodinia o hiperalgesia. Se debe prestar atención a los cambios tróficos y al engrosamiento o cambio de coloración de las uñas.

En la evaluación de la sudoración puede utilizarse una luz brillante perpendicular a la piel del paciente para visualizar reflejos de las gotas de sudor. Posteriormente, se debe llevar a cabo la palpación de la piel, que se siente más suave al tacto cuando hay sudoración normal. Mediante la prueba de la cuchara se puede detectar una mayor resistencia al deslizar una cuchara sobre la piel en aquellos pacientes con denervación simpática<sup>9</sup>.

### Examen pupilar y lacrimal

Cabe señalar la forma, tamaño y respuesta a la luz y la acomodación de la pupila. Si las pupilas no reaccionan a la luz directa, se debe observar la

respuesta a un estímulo de luz sostenido (un minuto) para demostrar la presencia de una pupila tónica<sup>7</sup>. De manera similar, es importante observar la dilatación que sigue a la constricción, que puede retrasarse o ser lenta. Asimismo, se debe valorar la presencia de ptosis palpebral, al constituir un signo importante del síndrome de Horner. En la evaluación de la xeroftalmia, se debe valorar si el paciente se frota o parpadea con frecuencia los ojos.

### Examen del aparato gastrointestinal y urinario

Se debe llevar a cabo la palpación y auscultación abdominal para detectar la presencia de distensión abdominal o íleo paralítico. Mediante la palpación y percusión de la región suprapúbica se pueden encontrar datos de dilatación vesical en relación con una vejiga hipotónica. Por el contrario, la vejiga espástica puede acompañarse de otros datos como la hiperreflexia o la respuesta extensora del reflejo cutáneo plantar. Asimismo, se debe explorar de forma cuidadosa la sensibilidad en el territorio sacro y el tono del esfínter anal.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Benarroch EE. The autonomic nervous system: basic anatomy and physiology. *Continuum*. 2007;13(6):13-32.
2. Berganzo K, Gómez-Esteban JC, Tijero B, Zarranz JJ. Trastornos del sistema nervioso vegetativo. En: Zarranz JJ. *Neurología*, 6.ª Ed. España: Elsevier; 2018. pp. 69-79.
3. Cabot JB. Some principles of the spinal organization of the sympathetic preganglionic outflow. *Prog Brain Res* 1996;107:29-42.
4. Shields RW Jr. Functional anatomy of the autonomic nervous system. *J Clin Neurophysiol*. 1993;10(1):2-13.
5. Suárez GA, Opfer-Gehrking TL, Offord KP, Atkinson EJ, O'Brien PC, Low PA. The Autonomic Symptom Profile. A new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurology*. 1999;52:523-8.
6. Martí-Martínez S, Monge-Argilés JA, Sánchez-Payá J, Turpin-Fenoll L, Martín-Estefanía C, Leiva-Santana C. Versión española del test perfil de síntomas autonómicos. *Rev Neurol*. 2009;49(11):577-80.
7. Goldstein DS, Low PA. Clinical evaluation of the autonomic nervous system. *Continuum*. 2007;13(6):33-49.
8. Cheshire WP Jr, Goldstein DS. The physical examination as a window into autonomic disorders. *Clin Auton Res*. 2018;28(1):23-33.
9. Tsementzis SA, Hitchcock ER. The spoon test: a simple bedside test for assessing sudomotor function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48:378-80.

# Sistema glinfático y cefalea

Alex Jaimes

## Resumen

El sistema glinfático (SG) es una red en la que el líquido cefalorraquídeo fluye desde el espacio subaracnoideo hacia el intersticio cerebral a través del espacio perivascular, facilitada por la acuaporina 4 de la glía. Su principal función es la depuración de sustancias tóxicas y residuos proteicos, equivalente al sistema linfático de otros órganos. Durante la depresión cortical propagada se produce un colapso del SG, retrasando la depuración de sustancias proinflamatorias y excitatorias, posiblemente originando una hiperexcitabilidad cortical localizada. Factores íntimamente relacionados con la migraña como el sueño, el alcohol, el ejercicio y el estrés, pueden afectar la función del SG. Adicionalmente, se ha postulado que una disfunción del drenaje perivenoso podría ser la clave detrás de la congestión del SG evidenciada en pacientes con hipertensión intracraneal idiopática.

**Palabras clave:** Sistema glinfático. Líquido cefalorraquídeo. Migraña. Hipertensión intracraneal idiopática. Depuración.

## Abstract

*The glymphatic system (SG) is a network in which cerebrospinal fluid (CSF) flows from the subarachnoid space to the cerebral interstitium through the perivascular space, facilitated by aquaporin 4 from the glia. Its main function is the purification of toxic substances and protein residues, equivalent to the lymphatic system of other organs. During propagated cortical depression, SG collapses, delaying the clearance of proinflammatory and excitatory substances, possibly causing localized cortical hyperexcitability. Factors closely related to migraine such as sleep, alcohol, exercise and stress, can affect SG function. Additionally, it has been postulated that a perivenous drainage dysfunction could be the key behind the congestion of the SG evidenced in patients with idiopathic intracranial hypertension.*

**Key words:** Glymphatic system. Cerebrospinal fluid. Migraine. Idiopathic intracranial hypertension. Clearance.

## INTRODUCCIÓN

El sistema linfático drena el líquido intersticial y los residuos proteicos no eliminados en la circulación sanguínea por las vénulas poscapilares, y su función es crítica para mantener el equilibrio homeostático e hidrostático en los tejidos vascularizados<sup>1</sup>. A pesar de su alta tasa metabólica y la alta sensibilidad a los cambios del ambiente extracelular, el cerebro en sí mismo carece de vasos linfáticos<sup>2</sup>.

Tradicionalmente se consideraba que los solutos intersticiales se eliminaban a través del líquido cefalorraquídeo (LCR) por medio de difusión simple; sin embargo, se ha demostrado que este sistema es ineficiente dado que la velocidad de depuración depende del tamaño del soluto. Así, mientras que la urea (60 Da) precisa 5,4 horas para trasladarse 1 cm, la albúmina (55,5 kDa) puede necesitar hasta 109 horas<sup>2,3</sup>. En cuanto a los residuos proteicos,

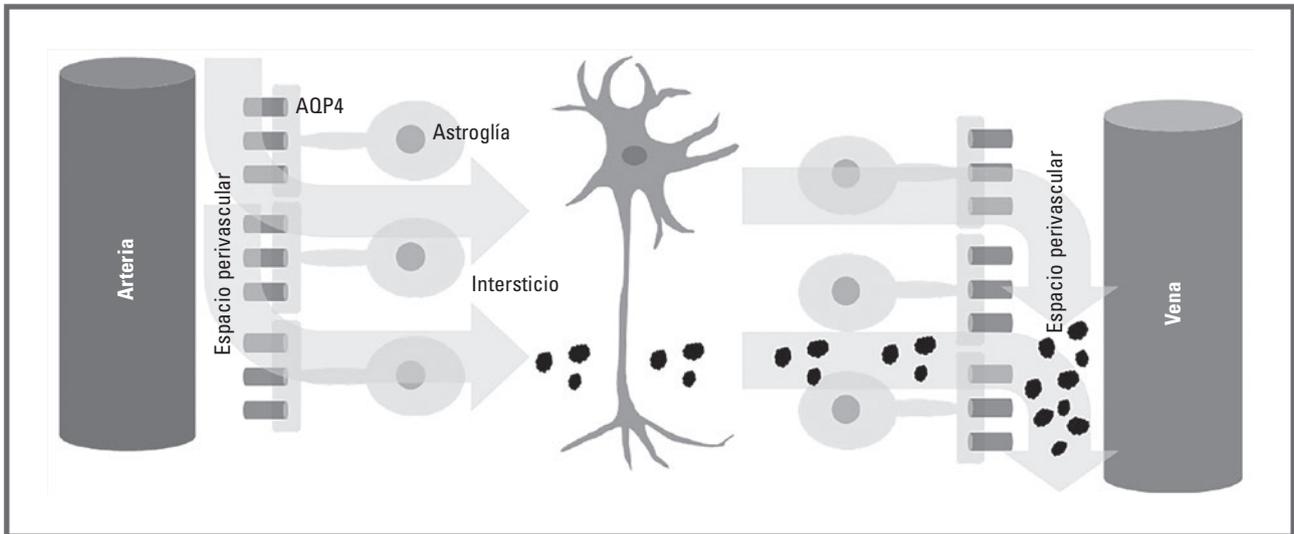


FIGURA 1. Diagrama del flujo del líquido cefalorraquídeo por el sistema glinfático. AQP4: acuaporina 4.

se consideraba que el  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) era eliminado únicamente por transportadores específicos a través de la barrera hematoencefálica, mientras que el resto se depuraban por medio de procesos de autofagia y ubiquitinación<sup>3,4</sup>.

Sin embargo, estudios recientes han demostrado la existencia de un sistema de depuración más eficiente, el sistema glinfático (SG). En esta vía, un flujo de LCR por el espacio perivascular hacia y desde el intersticio depura metabolitos proteicos tóxicos como el  $A\beta$ <sup>5,6</sup>. Desde su descripción, una gran cantidad de publicaciones han propuesto su implicación en patologías como el Alzheimer y la hidrocefalia a presión normal<sup>7,8</sup>. El objetivo de esta breve revisión es sintetizar las principales características del SG, enfatizando los hallazgos relevantes para algunos tipos de cefaleas.

## HISTORIA Y EVIDENCIA EN HUMANOS

En 1985 se demostró por primera vez que el LCR fluye hacia el cerebro a través de los espacios perivasculares<sup>9</sup>. Sin embargo, no fue hasta 2012 cuando se corroboró que este flujo discurre desde el espacio subaracnoideo hacia el espacio perivascular de las arterias leptomenígeas y las arterias penetrantes, y posteriormente atraviesa la pared externa del espacio perivascular, compuesta por las prolongaciones de la astroglia hacia el intersticio. Dicho tapiz permite el paso de moléculas pequeñas filtrando las moléculas más grandes, probablemente por el escaso espacio entre las prolongaciones de la astroglia (20 nm). Finalmente, el exceso de líquido intersticial fluye hacia los espacios perivascular venosos, llevando consigo los solutos y re-

síduos proteicos. Dada su similitud con la linfa y al estar tapizado por glía recibió el nombre de sistema glinfático<sup>5</sup> (Fig. 1). En 2015 se demostró que el LCR del espacio perivenoso no solo es drenado al sistema sanguíneo a través de las granulaciones aracnoideas (GA), sino que puede fluir hacia el sistema linfático a través de una red de vasos linfáticos en las meninges y las vainas de los nervios craneales y espinales<sup>10-12</sup>.

Otros estudios han demostrado que la acuaporina 4 (AQP4) se expresa de forma densa y polarizada en las prolongaciones de la astroglia (que tapiza el espacio perivascular), permitiendo una vía de baja resistencia para el flujo convectivo (transporte de calor por medio del movimiento del fluido), acoplado el flujo periarterial entrante y el drenaje desde el intersticio hacia el espacio perivenoso<sup>13</sup> (Fig. 1).

Sin embargo, estudiar *in vivo* un líquido cuyo flujo es determinado por gradientes de baja presión en humanos precisa una técnica diferente. Con esta idea en mente, Benveniste et al., usando contraste intratecal de bajo peso molecular, lograron visualizar mediante resonancia magnética (RM) el flujo de LCR hacia el tejido cerebral a través del SG<sup>6</sup>. Posteriormente Ringstad, et al., usando una técnica similar en pacientes con hidrocefalia a presión normal, demencia y controles sanos, evidenciaron un aumento de la señal a lo largo de todas las regiones cerebrales que se extendía de forma centripeta desde la corteza, siguiendo la trayectoria de los vasos leptomenígeos, a una velocidad mayor que la esperada para una difusión simple, demostrando la presencia de flujo convectivo a través de un espacio perivascular<sup>7,14</sup>.

Otras técnicas de imagen han permitido obtener más información sobre el SG. Usando RM con tensor de difusión, mediante estudios de anisotropía fraccional y mapas de difusividad, se ha calculado la difusividad de los espacios perivasculares<sup>15</sup>. Además, se ha determinado que el flujo del SG, además de ser facilitado por la AQP4, es inducido por pulsaciones arteriales sistólicas<sup>16,17</sup>, pulsaciones respiratorias<sup>18</sup>, cambios de presión durante la inspiración<sup>19</sup> o incluso la postura corporal, siendo más eficiente en decúbito lateral y supino que en prono<sup>20</sup>.

## IMPLICACIONES CLÍNICAS EN CEFALEAS

### Migraña

#### Aura

Se considera que la depresión cortical propagada (DCP) es el proceso subyacente al aura. Está implicada en el inicio de la cefalea, dado que es capaz de activar el sistema trigémino vascular<sup>21</sup>. Consiste en una onda de hiperactividad neuronal seguida de una inhibición prolongada<sup>22</sup> que produce cambios en el flujo sanguíneo local, con una fase inicial de hiperemia seguida de oligoemia, asociadas a la liberación extracelular de óxido nítrico, ácido araquidónico, trifosfato de adenosina, glutamato y potasio, que se suman a la desgranulación mastocitaria generando una «inflamación neurógena estéril»<sup>23</sup>.

Usando un modelo animal *in vivo* de migraña con aura, Burstein, et al. demostraron que la DCP induce un rápido cierre de casi la totalidad del SG en la superficie cortical, arterias perforantes y venas durante aproximadamente 30 minutos, colapsando el flujo y disminuyendo la tasa de lavado del contraste<sup>24</sup>. Dado que el colapso es independiente de la dinámica vascular (siendo máximo durante la vasodilatación y la vasoconstricción), no parece secundario al cambio de diámetro de los vasos, sino al efecto mecánico del edema de las prolongaciones astrocitarias que rodean las arteriolas penetrantes visto durante la DCP<sup>25</sup>. Los autores concluyen que, en el contexto de la migraña, es posible que la disfunción del SG retrase la depuración de las sustancias proinflamatorias y excitatorias liberadas durante la DCP, originando hacia una hiperexcitabilidad cortical localizada.

#### Sueño

Se ha demostrado que las alteraciones del sueño, en especial el insomnio, pueden agravar la migraña<sup>26</sup>, facilitar la aparición de la DCP<sup>27</sup> y aumentar los niveles  $A\beta$ <sup>28</sup>. Estudios recientes demuestran que el flujo glinfático aumenta un 95% durante el

sueño natural o inducido por anestésicos, especialmente durante la fase de ondas lentas. Dicho efecto mejora al doble la depuración de  $A\beta$  y es suprimido rápidamente con la vigilia por un estrechamiento del espacio intersticial inducido por la noradrenalina (NA), probablemente por medio de la actividad del *locus coeruleus*<sup>29</sup>. En el contexto de la migraña, es posible que la privación de sueño disminuya la depuración cerebral y aumente la concentración de metabolitos tóxicos, provocando un aumento de la susceptibilidad para tener un ataque de migraña; además, podría explicar el papel terapéutico que tiene el sueño.

### Ejercicio

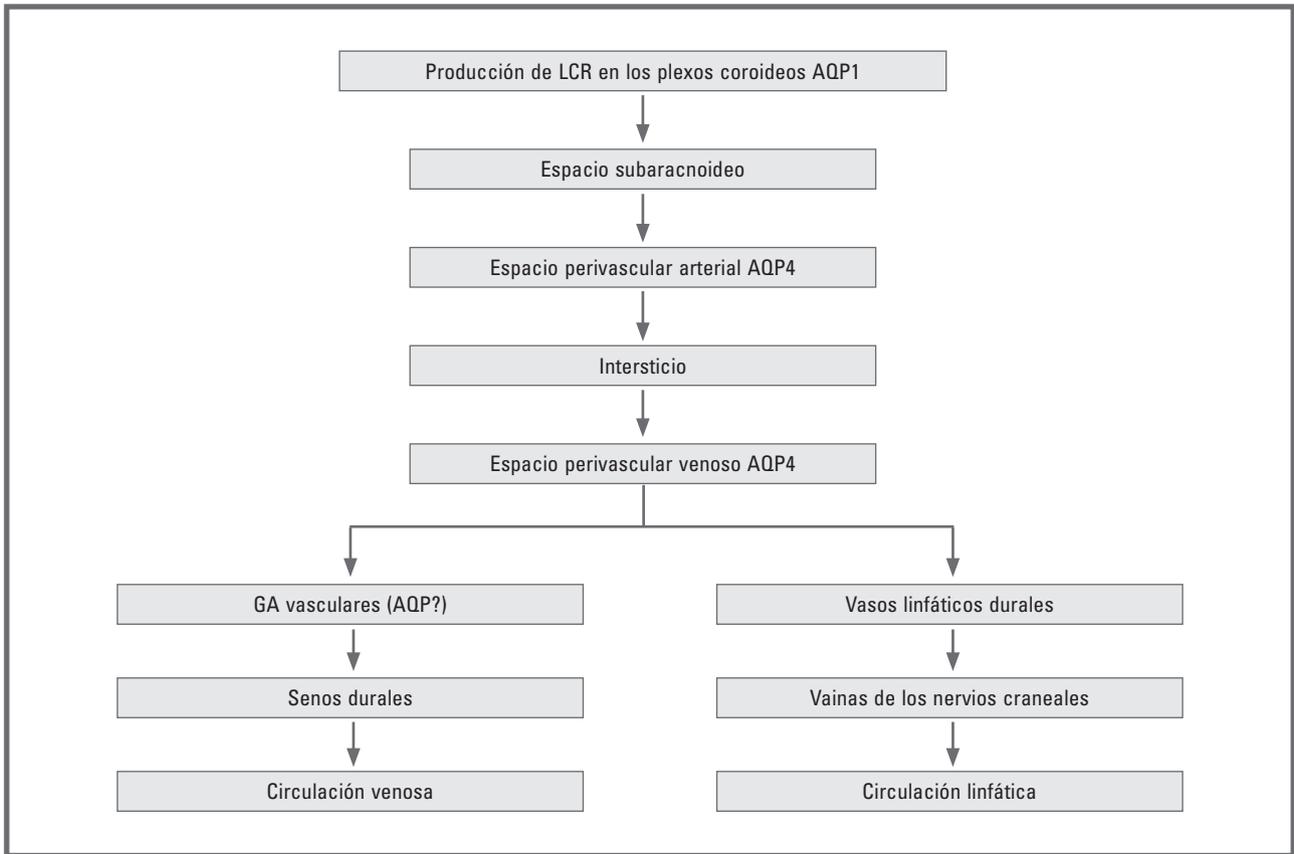
Es bien sabido que el ejercicio aeróbico puede disminuir la intensidad, duración y frecuencia de la migraña<sup>30</sup>. Recientemente se ha demostrado que el ejercicio duplica el flujo y la depuración del SG, principalmente a nivel del hipotálamo y la corteza cerebral, posiblemente mediado por un incremento de la expresión y polarización astrocitaria de la AQP4<sup>31,32</sup>. Dicho aumento es evidente únicamente durante la vigilia y no ocurre de forma aguda, por lo que se considera que no es una consecuencia de los cambios hemodinámicos propios del ejercicio, sino de una adaptación fisiológica<sup>32</sup>.

### Ansiedad y depresión

No solamente hay una asociación entre migraña y enfermedades psiquiátricas, sino que algunas de ellas, como la ansiedad y la depresión, pueden favorecer la cronificación de la primera<sup>33,34</sup>. En modelos animales se ha comprobado que el estrés crónico induce una disfunción del SG mediante la disminución de la expresión y la polarización de la AQP4<sup>35,36</sup>, y que dicha disfunción puede ser revertida con fluoxetina<sup>35</sup>. Por lo tanto, es posible que en pacientes con ansiedad y depresión la disfunción del SG sea un elemento más entre los diversos factores que facilitan la cronificación de la migraña.

### Hipertensión intracraneal idiopática

El LCR puede drenar desde el espacio perivascular, bien hacia la red linfática de los senos duros y la vaina de los nervios craneales uniéndose a la vía linfática cervical, bien hacia la circulación venosa a través de las GA<sup>10-12</sup> (Fig. 2). Las GA del seno transversal, donde se producen la mayoría de las estenosis venosas en la hipertensión intracraneal idiopática (HII), están localizadas en el punto de entrada de una vena cortical en el seno dural<sup>37</sup>.



**FIGURA 2.** Esquema de la circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR) en el cerebro. GA: granulaciones aracnoideas; AQP: acuaporina.

En su artículo, Lenck, et al. postulan que estas «GA vasculares» podrían ser una continuación del espacio perivenoso y drenarían el LCR desde el SG hacia los senos venosos duros<sup>38</sup>. En consonancia con esto, sugieren que una disfunción de la vía de drenaje venoso produciría una sobrecarga de la vía de drenaje linfático, ocasionando una congestión del SG. Según su teoría, la sobrecarga del sistema linfático de los nervios craneales produce la dilatación de la vaina de los nervios ópticos y fenómenos menos frecuentes como la erosión de la placa cribiforme por edema a nivel bulbo olfatorio, aumento del foramen oval por dilatación del trigémino y aumento del canal de Dorello por edema del nervio *abducens*. Por otra parte, aunque la estenosis del seno transversal está presente en más del 90% de los casos, consideran que podría ser consecuencia y no causa de la HII. Según estos autores, la disfunción microscópica del drenaje del LCR desde el SG perivenoso hacia los senos venosos duros produciría una estenosis intrínseca (por crecimiento del tamaño de la GA dentro del seno) y posteriormente, por aumento del volumen cerebral intersticial y compresión del seno transversal contra el cráneo,

se produciría una estenosis extrínseca. Dichos procesos fisiopatológicos podrían explicar la mejoría transitoria y la posterior recidiva en los pacientes tratados con *stent* venoso<sup>38</sup>.

Finalmente, dado que las AQP regulan el transporte de fluidos en el cerebro (el LCR se produce de forma continua en los plexos coroideos a través de la AQP1) y que todos los factores asociados con HII (obesidad, sexo femenino y ácido retinoico, entre otros) se han relacionado con alteraciones en la expresión de estas<sup>39,40</sup>, concluyen que es posible que un subtipo de AQP, aún por determinar, transporte el LCR desde el espacio perivenoso cortical hacia el torrente sanguíneo venoso dural. La disfunción de esta AQP podría ser la piedra angular en el proceso fisiopatológico detrás de la HII.

### **Cefalea tardía por alcohol o cefalea por ingesta excesiva de alcohol**

Se trata de una cefalea que se inicia tras 5-72 horas de la ingesta de alcohol, combina características de migraña y de cefalea por hipotensión licuoral, y su duración se relaciona con la

cantidad ingerida<sup>41</sup>. Un estudio reciente ha demostrado que una dosis baja de alcohol (0,5 g/kg), de forma aguda o crónica, produce un aumento del flujo de LCR al intersticio independiente del sueño<sup>42</sup>. Por contra, las dosis intermedias y altas (> 1,5 g/kg) suprimen la función glinfática principalmente a nivel cortical durante al menos 24 horas<sup>42</sup>. Es decir, que la eficiencia del SG sigue una curva en J en función de la cantidad de alcohol ingerida (similar a lo observado con respecto al riesgo de eventos vasculares y demencia)<sup>43</sup>. Este aumento del flujo glinfático podría explicarse por el aumento de la pulsatilidad arterial<sup>44</sup> o la disminución de la concentración tisular de NA<sup>29,45</sup>, fenómenos que ocurren tras la ingesta de alcohol. Sin embargo, se desconoce por qué se pierde dicho efecto con dosis altas<sup>42</sup>.

Por lo tanto, es posible que además de la disminución del metabolismo de la glucosa, las alteraciones hormonales, la liberación de sustancias proinflamatorias y la disfunción endotelial, fenómenos conocidos tras la ingesta de alcohol<sup>46-48</sup>, el colapso del SG disminuya la depuración de las sustancias tóxicas e inflamatorias, contribuyendo a la aparición de cefalea.

## CONCLUSIONES

La caracterización del SG ha cambiado los paradigmas sobre la circulación del LCR en el cerebro y la forma en la que este elimina los residuos tóxicos. Funciona a través de flujo convectivo del LCR desde los espacios perivascuales arteriales hacia el intersticio y posteriormente hacia los espacios perivascuales venosos, drenando finalmente en el torrente sanguíneo venoso vía las GA o el sistema linfático a través de la red linfática dural y las vainas de los nervios craneales. Dicho flujo es inducido por el pulso arterial y los movimientos respiratorios y facilitado por la expresión polarizada de la AQP4. Algunos factores como el sueño, la ingesta de alcohol, el ejercicio, la depresión y la ansiedad pueden modificar su eficiencia; estos elementos también son determinantes en la severidad y la frecuencia de la migraña. Durante la DCP se produce un colapso del SG, favoreciendo la acumulación de sustancias neurotóxicas. Adicionalmente, se ha propuesto que una disfunción del drenaje desde el espacio perivenoso a los senos duros podría ser la clave en la HII. Esta revisión se ha enfocado en la relevancia del SG en las cefaleas; sin embargo, cada vez hay más publicaciones que lo relacionan con procesos como la enfermedad de Alzheimer y la hidrocefalia a presión normal, entre otros.

## BIBLIOGRAFÍA

- Aukland K, Reed RK. Interstitial-lymphatic mechanisms in the control of extracellular fluid volume. *Physiol Rev.* 1993;73:1-78.
- Abbott NJ. Evidence for bulk flow of brain interstitial fluid: significance for physiology and pathology. *Neurochem Int.* 2004;45(4):545-52.
- Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS, Glodzik L, Butler T, Fieremans E, et al. Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2015;11:457-70.
- Hjerpe R, Bett JS, Keuss MJ, Solovyova A, McWilliams TG, Johnson C, et al. UBQLN2 mediates autophagy-independent protein aggregate clearance by the proteasome. *Cell.* 2016;166:935-49.
- Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$ . *Sci Transl Med.* 2012;4(147):147ra11.
- Iliff JJ, Lee H, Yu M, Feng T, Logan J, Nedergaard M, et al. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. *J Clin Invest.* 2013;123:1299-309.
- Ringstad G, Vatnehol SAS, Eide PK. Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Brain.* 2017;140:2691-705.
- de Leon MJ, Li Y, Okamura N, Tsui WH, Saint-Louis LA, Glodzik L, et al. Cerebrospinal fluid clearance in Alzheimer disease measured with dynamic PET. *J Nucl Med.* 2017;58:1471-76.
- Rennels ML, Gregory TF, Blaumanis OR, Fujimoto K, Grady PA. Evidence for a 'paravascular' fluid circulation in the mammalian central nervous system, provided by the rapid distribution of tracer protein throughout the brain from the subarachnoid space. *Brain Res.* 1985;326(1):47-63.
- Aspelund A, Antila S, Proulx ST, Karlens TV, Karaman S, Detmar M, et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med.* 2015;212(7):991-99.
- Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature.* 2015;523:337-41.
- Ma Q, Ineichen BV, Detmar M, Proulx ST. Outflow of cerebrospinal fluid is predominantly through lymphatic vessels and is reduced in aged mice. *Nat Commun.* 2017;8(1):1434.
- Mestre H, Kress BT, Zou W, Pu T, Murlidharan G, Castellanos Rivera R, et al. Aquaporin-4 dependent glymphatic solute transport in rodent brain. *Elife.* 2018;7:e40070.
- Ringstad G, Valnes LM, Dale AM, Pripp AH, Vatnehol SAS, Emblem KE, et al. Brain-wide glymphatic enhancement and clearance in humans assessed with MRI. *JCI Insight.* 2018;3(13):e121537.
- Taoka T, Masutani Y, Kawai H, Masutani Y, Kawai H, Nakane T, et al. Evaluation of glymphatic system activity with the diffusion MR technique: diffusion tensor image analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) in Alzheimer's disease cases. *Jpn J Radiol.* 2017;35:172-78.
- Iliff JJ, Wang M, Zeppenfeld DM, Venkataraman A, Plog BA, Liao Y, et al. Cerebral arterial pulsation drives paravascular CSF-interstitial fluid exchange in the murine brain. *J Neurosci.* 2013;33:18190-9.
- Bedussi B, Almasian M, de Vos J, VanBavel E, Bakker EN. Paravascular spaces at the brain surface: low resistance pathways for cerebrospinal fluid flow. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018;38:719-26.
- Kiviniemi V, Wang X, Korhonen V, Keinänen T, Tuovinen T, Autio J, et al. Ultra-fast magnetic resonance encephalography of physiological brain activity-glymphatic pulsation mechanisms? *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36:1033-45.
- Dreha-Kulaczewski S, Joseph AA, Merboldt KD, Ludwig HC, Gartner J, Frahm J. Inspiration is the major regulator of human CSF flow. *J Neurosci.* 2015;35:2485-91.
- Lee H, Xie L, Yu M, Kang H, Feng T, Deane R, et al. The effect of body posture on brain glymphatic transport. *J Neurosci.* 2015;35:11034-44.
- Zhang X, Levy D, Kainz V, Nosedá R, Jakubowski M, Burstein R. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. *Ann Neurol.* 2011;69(5):855-65.
- Leao A. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol.* 1944;7:359-90.
- Goatsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev.* 2017;97(2):553-622.
- Schain AJ, Melo-Carrillo A, Strassman AM, Burstein R. Cortical spreading depression closes paravascular space and impairs glymphatic flow: implications for migraine headache. *J Neurosci.* 2017;37(11):2904-15.
- Rosic B, Dukefoss DB, Åbjørsbråten KS, Tang W, Jensen V, Ottersen OP, et al. Aquaporin-4-independent volume dynamics of astroglial endfeet during cortical spreading depression. *Glia.* 2019;67(6):1113-21.
- Kelman L, Rains JC. Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache.* 2005;45(7):904-10.
- Negro A, Seidel JL, Houben T, Yu ES, Rosen I, Arreguin AJ, et al. Acute sleep deprivation enhances susceptibility to the migraine substrate cortical spreading depolarization. *J Headache Pain.* 2020;21(1):86.
- Shokri-Kojori E, Wang GJ, Wiers CE, Demiral SB, Guo M, Kim SW, et al. Beta-amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(17):4483-88.
- Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013;342(6156):373-7.

30. Eslami R, Parnow A, Pairo Z, Nikolaidis P, Knechtle B. The effects of two different intensities of aerobic training protocols on pain and serum neuro-biomarkers in women migraineurs: a randomized controlled trial. *Eur J Appl Physiol.* 2021;121(2):609-20.
31. He XF, Liu DX, Zhang Q, Liang FY, Dai GY, Zeng JS, et al. Voluntary exercise promotes glymphatic clearance of amyloid beta and reduces the activation of astrocytes and microglia in aged mice. *Front Mol Neurosci.* 2017;10:144.
32. von Holstein-Rathlou S, Petersen NC, Nedergaard M. Voluntary running enhances glymphatic influx in awake behaving, young mice. *Neurosci Lett.* 2018;662:253-58.
33. Scher AI, Midgette LA, Lipton RB. Risk factors for headache chronification. *Headache.* 2008;48:16-25.
34. Ashina S, Serrano D, Lipton RB, Maizels M, Manack AN, Turkel CC, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J Headache Pain.* 2012;13(8):615-24.
35. Xia M, Yang L, Sun G, Qi S, Li B. Mechanism of depression as a risk factor in the development of Alzheimer's disease: the function of AQP4 and the glymphatic system. *Psychopharmacology (Berl).* 2017;234(3):365-79.
36. Wei F, Song J, Zhang C, Lin J, Xue R, Shan LD, et al. Chronic stress impairs the aquaporin-4-mediated glymphatic transport through glucocorticoid signaling. *Psychopharmacology.* 2017;234(3):365-79.
37. Gailloud P, Muster M, Khaw N, Martin JB, Murphy KJ, Fasel JH, et al. Anatomic relationship between arachnoid granulations in the transverse sinus and the termination of the vein of Labbé: an angiographic study. *Neuroradiology.* 2001;43(2):139-43.
38. Lenck S, Radovanovic I, Nicholson P, Hodaie M, Krings T, Mendes-Pereira V. Idiopathic intracranial hypertension: The veno glymphatic connections. *Neurology.* 2018; 91(11):515-22.
39. Agre P, Sasaki S, Chrispeels MJ. Aquaporins: a family of water channel proteins. *Am J Physiol.* 1993;265(3 Pt 2):F461-F461.
40. da Silva IV, Soveral G. Aquaporins in obesity. *Adv Exp Med Biol.* 2017;969:227-38.
41. García-Azorín D, Aparicio-Cordero L, Talavera B, Johnson A, Schytz HW, Guerrero-Peral AL. Clinical characterization of delayed alcohol-induced headache: A study of 1,108 participants. *Neurology.* 2020;95(15):e2161-e2169.
42. Lundgaard I, Wang W, Eberhardt A, Vinitzky HS, Reeves BC, Peng S, et al. Beneficial effects of low alcohol exposure, but adverse effects of high alcohol intake on glymphatic function. *Sci Rep.* 2018;8(1):2246.
43. Ruitenberg A, van Swieten JC, Wittteman JCM, Mehta KM, van Duijn CM, Hofman A, et al. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet.* 2022;359(9303):281-6.
44. Stendel R, Irnich B, Al Hassan AA, Heidenreich J, Pietilae T. The influence of ethanol on blood flow velocity in major cerebral vessels. A prospective and controlled study. *Alcohol.* 2006;38(3):139-46.
45. Hunt WA, Majchrowicz E. Alterations in the turnover of brain norepinephrine and dopamine in alcohol-dependent rats. *J Neurochem.* 1974;23(3):549-52.
46. Kaivola S, Parantainen J, Osterman T, Timonen H. Hangover headache and prostaglandins: prophylactic treatment with tolfenamic acid. *Cephalalgia.* 1983; 3(1):31-6.
47. Evans RW, Sun C, Lay C. Alcohol hangover headache. *Headache.* 2007;47(2): 277-9.
48. Hipólito UV, Callera GE, Simplicio JA, De Martinis BS, Touyz RM, Tirapelli CR. Vitamin C prevents the endothelial dysfunction induced by acute ethanol intake. *Life Sci.* 2015;141:99-107.

# Terapéutica digital en neurología

Carlos Tejero Juste

## Resumen

La terapéutica digital es una subdivisión de la salud digital que acoge cualquier intervención basada en evidencia que utiliza *software* de alta calidad con el propósito de tratamiento. Supone una gran oportunidad para aumentar la conciencia de los pacientes sobre su salud y reforzar una actitud activa en el manejo de su enfermedad, pudiendo reducir las demandas en los sistemas de salud en comparación con las intervenciones farmacológicas tradicionales por sí solas. Se dispone de herramientas de terapia digital utilizadas para tratar alteraciones cognitivas, del lenguaje, motoras, de la marcha o de la visión, pero los servicios de salud que quieren actualizar su tecnología encuentran obstáculos importantes: aspectos legales y éticos, los aspectos regulatorios, la transformación digital, la pobreza de datos y la aceptación por el usuario. La tendencia actual sugiere que la terapéutica digital en combinación con las plataformas de salud digital transformará el sistema de salud. El reto es demostrar eficacia sin quebrantar aspectos legales ni éticos, dentro de un marco regulatorio establecido, en un entorno en constante cambio, para conseguir la aceptación de los sistemas de salud, las empresas de salud y los usuarios.

**Palabras clave:** Terapéutica digital. Salud digital. Medicina digital. Realidad virtual. Aplicaciones móviles. Sensores portátiles.

## Abstract

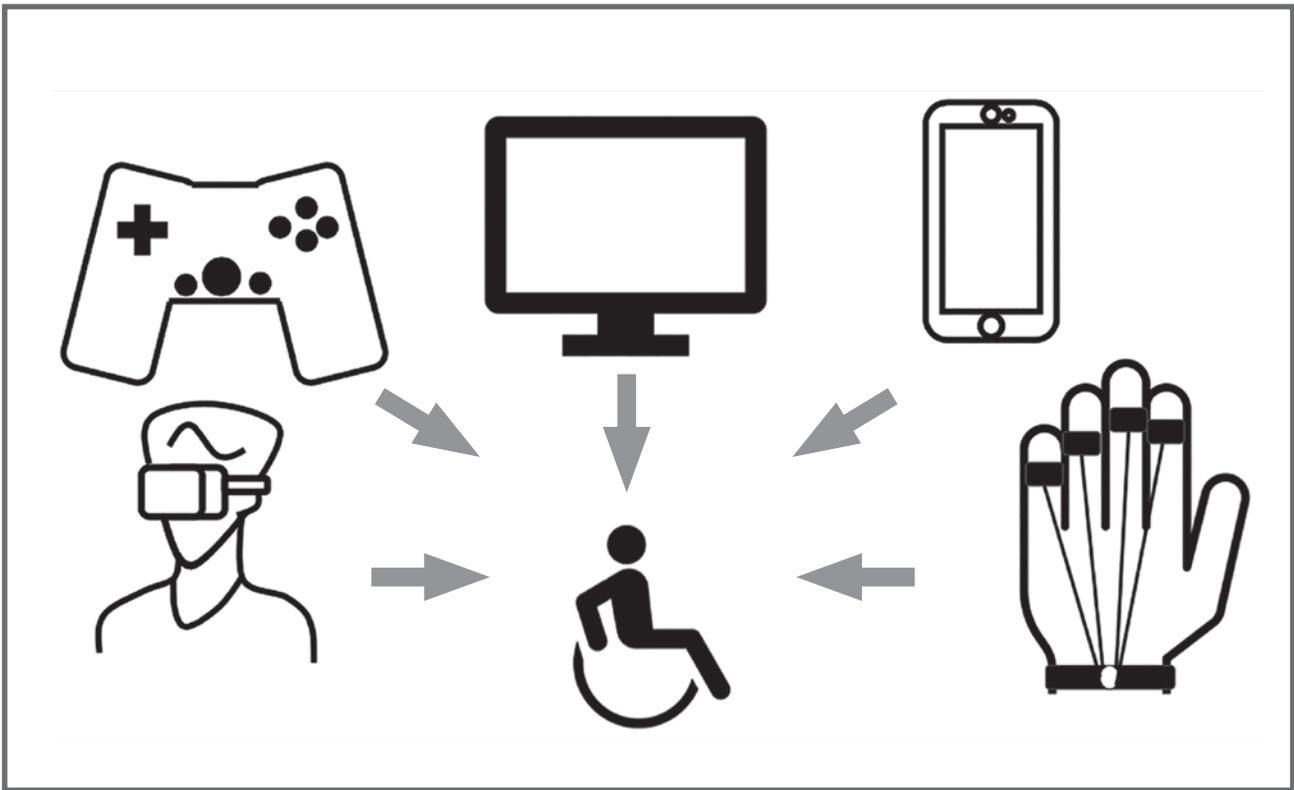
*"Digital Therapeutics" is a subdivision of Digital Health, which includes any evidence-based intervention that uses high-quality software for the purpose of treatment. It is a great opportunity to increase the awareness of patients about their health and reinforce an active attitude in the management of their disease, being able to reduce the demands on health systems compared to traditional pharmacological interventions alone. Digital therapy tools used to treat cognitive, language, motor, gait, or vision disorders are available, but health services that want to update their technology encounter significant obstacles: legal and ethical aspects, regulatory aspects, digital transformation, data poverty, and user acceptance. The current trend suggests that digital therapeutics in combination with digital health platforms will transform the healthcare system. The challenge is to demonstrate efficacy without violating legal or ethical aspects, within an established regulatory framework, in a constantly changing environment, to achieve acceptance by health systems, health companies and users.*

**Key words:** Digital therapy. Digital health. Digital medicine. Virtual reality. Mobile apps. Wearable sensors.

## INTRODUCCIÓN

Asistimos en la última década a una verdadera revolución tecnológica. Sin apenas darnos cuenta, nos encontramos familiarizados en el día a día con avances casi de ciencia ficción, como las plataformas de redes sociales, teléfonos inteligentes y apli-

caciones móviles, dispositivos portátiles, plataformas de archivos en la nube, que además no están limitados para una élite, sino que son accesibles para una amplia proporción de la población mundial, con multitud de posibilidades de uso. Esta progresión está cambiando muchos aspectos de nuestras vidas, desde la comunicación, las finanzas,



**FIGURA 1.** Concepto de terapéutica digital. Diferentes tecnologías basadas en *software* de alta calidad dirigidas al tratamiento del paciente: plataformas *online*, juegos electrónicos, aplicaciones para teléfonos o tabletas, realidad virtual y sensores.

la educación y la atención médica. Mediante el desarrollo de la tecnología, los profesionales de la salud y los pacientes se están volviendo capaces de controlar y manejar condiciones tanto agudas como crónicas. Al mismo tiempo, la preocupación por el bienestar general y la vigilancia de la salud han pasado de forma gradual de ser actividades restringidas a hospitales y clínicas a formar parte del mundo digital<sup>1</sup>.

### **SALUD DIGITAL, MEDICINA DIGITAL, TERAPÉUTICA DIGITAL**

El término «salud digital» es un término muy amplio que se aplica a los sistemas de atención médica que están impulsados por cualquier forma de tecnología digital para mejorar la eficacia de la prestación de atención médica, como robótica e inteligencia artificial (IA), genómica, aplicaciones de teléfonos móviles y telemedicina, sensores y *wearables*, tecnología de la información y medicina personalizada. Estas tecnologías se aplican en el campo clínico para ayudar en el diagnóstico, la toma de decisiones clínicas, el tratamiento y la prestación de cuidados<sup>2</sup>.

Dentro de la salud digital, la medicina digital consiste en productos de *software* o *hardware*, generalmente respaldados por evidencia, que se utili-

zan para medir o intervenir al servicio de la salud humana. Los diagnósticos digitales, los biomarcadores digitales y los dispositivos de monitorización remota de pacientes son algunos ejemplos de medicina digital.

### **Terapéutica digital**

La terapéutica digital es una subdivisión de la salud digital que acoge cualquier intervención basada en evidencia que utiliza *software* de alta calidad con el único propósito de tratar algún padecimiento<sup>3</sup>. Representa una colección de tecnologías, productos y servicios en las industrias de la salud y el bienestar que, utilizadas de forma independiente o junto con medicamentos, dispositivos u otras terapias, buscan prevenir o controlar una enfermedad o un trastorno (Fig. 1). Estos productos son revisados y aprobados por los reguladores para complementar las afirmaciones del producto con respecto al riesgo, la eficacia y el uso previsto<sup>4</sup>.

La terapéutica digital supone una gran oportunidad para aumentar la conciencia de los pacientes sobre su salud y reforzar una actitud activa en el manejo de su enfermedad, pudiendo reducir las demandas en los sistemas de salud en comparación con las intervenciones farmacológicas tradicionales por sí solas.

Históricamente, el interés en desarrollar la terapia digital se limitaba principalmente a las empresas académicas y tecnológicas, pero dado que muchos sistemas sanitarios se enfrentan a una alta demanda de resultados de calidad, la necesidad de terapias digitales está aumentando gradualmente en el campo clínico. Encontramos literatura que describe el uso de productos digitales para producir resultados de salud mejorados desde el año 2000, si bien es en la última década cuando se ha acelerado<sup>5</sup>.

De forma adicional, el potencial de usar terapia digital junto con medicamentos para mejorar los resultados de salud ha despertado el interés de las grandes farmacéuticas, que han comenzado a aventurarse en el espacio digital mediante inversiones y alianzas estratégicas con empresas tecnológicas.

### **Ejemplos de uso de terapia digital**

Un vistazo a algunas de las empresas emergentes con productos que llegan al mercado da una idea de la variedad de enfoques a los problemas de salud que están utilizando estas nuevas terapias digitales. Los productos incluyen videojuegos para tratar problemas cognitivos; sensores e IA para ayudar a los pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular u otro trastorno neurológico a reconstruir sus habilidades motoras; aplicaciones para teléfonos inteligentes que pueden realizar electrocardiogramas, detectar movimientos, oscilaciones, etc.

Al mismo tiempo, las grandes empresas de tecnología están combinando sus capacidades analíticas y de recopilación de datos para desarrollar una nueva infraestructura de atención médica. Alexa, de Amazon, puede diagnosticar problemas de salud por medio de simples comandos de voz. Google está aplicando IA a muchas áreas de la atención médica. Y Apple está haciendo grandes avances en salud mediante dispositivos portátiles que permiten monitorización continua e integración de registros médicos electrónicos para permitir que los pacientes vean todos sus datos en sus teléfonos<sup>1</sup>.

Se han realizado muchos ensayos para investigar la viabilidad de la terapéutica digital en trastornos neurológicos como epilepsia, cefaleas, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas, y en daño cerebral adquirido, sobre todo ictus. Por ejemplo, en la rehabilitación de lesiones cerebrales, muchas técnicas se centran en la práctica repetitiva progresiva para estimular la reorganización cortical. Es difícil para los pacientes no encontrar aburrida la repetición progresiva. Las tecnologías utilizadas en terapéutica digital pueden ofrecer tareas repetitivas orientadas a objetivos en las que se combate el aburrimiento con variabilidad, al tiempo que proporcionan retroalimentación sobre el rendimiento<sup>6</sup>.

### **INTERVENCIONES PARA LA FUNCIÓN COGNITIVA**

La rehabilitación cognitiva es un área donde la terapéutica digital se ha desarrollado ampliamente, sobre todo en forma de herramientas de rehabilitación basadas en videojuegos, plataformas en línea, aplicaciones para iPad y capacitaciones de realidad virtual. Partimos de buenas experiencias cognitivas en el uso de videojuegos convencionales tan conocidos como Super Mario<sup>7</sup>. Las plataformas *online* incluyen tareas de memoria de trabajo visuoespaciales y verbales donde los pacientes deben recordar la posición de un estímulo y reproducir el estímulo en el mismo orden y en orden inverso, con juegos de cartas y otros modelos, obligando a activar la capacidad de memoria de trabajo del paciente<sup>8</sup>.

Además de plataformas *online*, hay aplicaciones para móviles o tabletas en las que se ponen en práctica tareas de lenguaje o cognitivas con resultados similares para los pacientes que usan terapia clínica, pero acelerando el proceso<sup>9</sup>.

En cuanto a la realidad virtual, es posible realizar ejercicios interactivos dirigidos a la atención, la memoria, la cognición espacial y la función ejecutiva<sup>10</sup>.

### **INTERVENCIONES PARA EL HABLA Y LA AFASIA**

El uso de terapias digitales en el hogar o en entornos clínicos puede facilitar programas de alta intensidad y apoyar el alta de los pacientes mientras se mantienen las mejoras de la rehabilitación del lenguaje.

Es posible realizar ejercicios lingüísticos que van desde la escucha hasta las palabras objetivo; producción de palabras con claves visuales, semánticas y fonémicas para escribir palabras o producir oraciones. El sistema proporciona señales positivas con los aciertos para estimular la independencia invitando a descubrir las señales más útiles.

Existen *apps* que se enfocan en habilidades para escuchar, hablar, leer y escribir. Hay libros interactivos que incluyen tareas autogestionadas que se centran en la denominación de objetos y verbos que se van a practicar en el hogar<sup>11</sup>.

### **INTERVENCIONES PARA LA FUNCIÓN MOTORA**

Especialmente en la rehabilitación de la postura y la marcha, y en la rehabilitación de la función motora del miembro superior, se está utilizando cada vez más un enfoque repetitivo para tareas específicas, así como un entrenamiento preparatorio intensivo en las posiciones sentada y de pie que ayuda al trabajo de los fisioterapeutas. El uso de videojuegos y la visión en tercera persona de los propios pacientes en los entrenamientos de realidad virtual hacen que la tecnología sea muy adecuada

para los entrenamientos motrices de las extremidades inferiores y superiores<sup>12</sup>.

La realidad virtual, utilizando los sensores de cámara infrarroja de algunos dispositivos que reconocen y rastrean los movimientos de los pacientes en tiempo real, permite juegos terapéuticos tanto en el hogar como en el gimnasio. Al aumentar la motivación y la adherencia del paciente mediante el uso de videojuegos interactivos, aumenta la cantidad de ejercicio realizado por los pacientes. Además, el sistema mide los cambios en la velocidad y el rango de movimiento para proporcionar información sobre el progreso de la terapia. Se dispone de entornos de rehabilitación asistida por ordenador para la rehabilitación motora del brazo con sensores electromagnéticos para rastrear las posiciones del brazo y el tronco mientras los pacientes apuntan al objetivo en modelos similares a buscar objetos en un estante de un supermercado<sup>13</sup>.

Hay *apps* con programas de ejercicios para el hogar, como ejercicios de estiramiento para mejorar el rango de movimiento, así como ejercicios de fortalecimiento y coordinación de la extremidad superior, incluso buscando recuperación de habilidades motoras finas<sup>14</sup>.

La terapia asistida por música presenta una serie de ejercicios que utilizan instrumentos musicales electrónicos como un piano y un tambor para entrenar las habilidades motoras finas y gruesas al inducir una integración de la vía auditivo-sensoriomotora. Los pacientes pueden utilizar su música favorita y tocan la imagen de una batería que aparece en la pantalla para que coincida con el ritmo<sup>15</sup>.

### INTERVENCIONES PARA LA VISIÓN

La rehabilitación visual después de una lesión cerebral se puede enfocar hacia el defecto del campo visual, la motilidad ocular, el deterioro de la visión central, la negligencia visuoespacial y los déficits de percepción visual.

La terapia de compensación es un programa de entrenamiento de búsqueda y escaneo que permite a los pacientes compensar las deficiencias mediante el entrenamiento de la velocidad y precisión de los movimientos oculares. Se dispone de *software* que utiliza entrenamiento sacádico, como encontrar objetos, para mejorar la eficiencia de la búsqueda visual y las habilidades de navegación. Se pide a los pacientes que busquen en la pantalla de la computadora palabras, números o imágenes y decidan si un elemento en particular está presente. El nivel de dificultad se modifica cambiando las posiciones de los objetivos y mediante una búsqueda más compleja con múltiples distractores.

También hay experiencias con terapia de restauración visual basada en presentar estímulos lu-

minosos repetitivos en la zona límite entre el campo ciego y el campo visual intacto con el objetivo de fortalecer el procesamiento de la información de las neuronas residuales activando las células repetidamente<sup>16</sup>.

### INTERVENCIONES PARA LA MARCHA

Con una aplicación móvil, sensores que se adhieren a los zapatos y auriculares que reproducen música personalizada, los usuarios caminan al ritmo de la música que escuchan, y los sensores integrados toman datos y cambian la música en tiempo real. Si el usuario puede caminar al ritmo, el algoritmo aumenta el tempo y la estructura rítmica de la canción que se reproduce por los auriculares para impulsar a los usuarios hacia mejores resultados clínicos<sup>16</sup>.

### OBSTÁCULOS

Los pacientes, acostumbrados a las aplicaciones digitales de consumo, quieren productos sanitarios informativos y prácticos. Los médicos, muchos de los cuales son nativos digitales, están interesados en administrar a sus pacientes y negocios de manera digital. Los sistemas sanitarios y los proveedores de servicios de salud quieren herramientas digitales que les ayuden a atender a un mayor número de pacientes de manera más eficaz y a un costo menor. Las empresas farmacéuticas y de dispositivos médicos buscan desarrollar soluciones digitales que mejoren las terapias actuales y fomenten otras nuevas. Y las administraciones, como la EMA (*European Medicines Agency*) y la FDA (*Food and Drug Administration*), se muestran dispuestas a fomentar la innovación digital en la atención médica y están incorporando el subsecuente marco regulatorio.

A pesar de este interés, los servicios de salud que quieren actualizar su tecnología encuentran obstáculos importantes: aspectos legales y éticos, aspectos regulatorios, transformación digital, pobreza de datos y aceptación por el usuario (Tabla 1).

### Aspectos legales y éticos

Un factor indispensable que debe asegurarse con todo rigor es el marco legal y ético bajo el cual se usarán las herramientas de terapia digital en neurología. De ninguna manera se puede obviar la protección de datos, la ética médica y los derechos del paciente<sup>17</sup>. Los encargados de establecer políticas públicas deben considerar los desafíos de esta herramienta: estándares técnicos<sup>18</sup>, seguridad cibernética, protección de la privacidad y confidencialidad, capacitación a usuarios, definición de res-

**TABLA 1.** Principales obstáculos en el desarrollo de la terapéutica digital

<b>Aspectos legales y éticos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Estándares técnicos</li> <li>– Seguridad cibernética</li> <li>– Protección de la privacidad y confidencialidad</li> <li>– Capacitación a usuarios</li> <li>– Definición de responsabilidades legales</li> <li>– Certificación</li> </ul>
<b>Regulación y aprobación</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Definición de control, placebo, genérico</li> <li>– Regulación de sistema operativo, conectividad, proveedor, dispositivo</li> <li>– Actualizaciones de versiones de <i>software</i></li> <li>– Patentes</li> </ul>
<b>Transformación digital</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Acceso a internet</li> <li>– Telefonía móvil</li> <li>– Brecha digital</li> <li>– Domótica</li> </ul>
<b>Pobreza de datos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Desigualdad</li> <li>– Datos realmente representativos</li> </ul>
<b>Aceptación por el usuario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Incentivos significativos</li> <li>– Integración en el flujo de trabajo</li> </ul>

responsabilidades legales, certificación de médicos participantes, coberturas por compañías aseguradoras y otros aspectos de la ética médica<sup>19</sup>.

Existe el riesgo de que los datos de usuarios de terapia digital, incluidos datos confidenciales, pudieran transmitirse a otras organizaciones, como agencias de crédito, o utilizarse para orientar la publicidad. Y eso a pesar de que los desarrolladores se comprometan a no recopilar información de identificación personal. Los reguladores deben considerar que la pérdida de privacidad no es un costo justo por el uso de los servicios de salud digitales.

### Regulación y aprobación de terapias digitales

Las terapias digitales plantean preguntas únicas para los reguladores encargados de aprobarlas. Por ejemplo, las medidas tradicionales de control de calidad de los medicamentos, como la concentración y la pureza, claramente no se aplican. Entonces, ¿qué los reemplazará?, ¿cuál podría ser un placebo apropiado en los ensayos clínicos?, ¿qué sería un genérico terapéutico-digital? Y otros elementos de los que podría depender la terapia, tal vez el sistema operativo, la conectividad o el dispositivo, también necesitarían ser regulados y, de ser así, ¿cómo? Por ejemplo, un paciente cuyo tratamiento digital dependiera de una buena conexión a Internet, ¿necesitaría un teléfono y un proveedor de Internet aprobados?

La naturaleza cambiante de los productos de terapia digital también es una consideración. ¿Cómo deberían los reguladores aprobar un producto que, por diseño, evolucionará continuamente? A medida

que las terapias digitales aprendan por medio de la IA y el aprendizaje automático, sus algoritmos cambiarán, lo que significa que un producto ya no será el mismo que el que se revisó y aprobó inicialmente. ¿Cuándo debería ocurrir otra revisión? ¿Considerarán los reguladores las mejoras del sistema como fórmulas que pueden extender la vida útil de la patente y, por tanto, recibir protección para siempre? Los expertos de la industria hablan de que los productos digitales se mueven hacia una «fase IV perpetua». A medida que se acumulen nuevos datos, se someterán a pruebas según los estándares establecidos, en poblaciones cada vez más granulares y para nuevas indicaciones. Esto ofrece un gran potencial en la atención médica, pero también plantea un nuevo desafío para los reguladores.

La FDA ha creado un programa piloto para aprobar dispositivos médicos basados en *software*. Consciente de lo lento y finalmente inviable que sería aprobar cada lanzamiento de *software* para un producto digital, la FDA usa este programa para aprobar al desarrollador. De esta manera, el desarrollo de productos puede ocurrir de manera eficiente por medio de interacciones rápidas, no estancadas en un ciclo de aprobación constante<sup>1</sup>.

### Transformación digital

Un aspecto importante en la implementación de las herramientas de salud digital es evaluar y asegurar continuamente que los usuarios adquieren las habilidades en el uso de tecnologías.

Una proporción cada vez mayor de soluciones de salud digital llegan de forma directa al ciudadano por medio de teléfonos inteligentes, dispositivos por-

tátiles y otros dispositivos. Sin embargo, existe mucha inequidad en el acceso a estos dispositivos debido a una variedad de factores, incluidos los económicos, educativos y sociales.

El impacto que puede tener esta escasez de acceso y participación digitales se ha puesto de manifiesto por la pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), en la que la atención médica digital se ha convertido en un elemento central para la prestación de muchos servicios. Un gran número de personas podrían quedar excluidas de estos servicios sanitarios digitales.

El 95,3% de los hogares de España tenía acceso a Internet en 2020 por banda ancha fija y/o móvil (4,1 puntos más que en 2019), lo que significa que más de 15,5 millones de hogares con al menos un miembro de 16 a 74 años tiene acceso a Internet, según el Instituto Nacional de Estadística (INE).

El 13,2% solo accede a Internet con conexión móvil (3G, 4G...). Ocho de cada diez hogares (81%) dispone de algún tipo de ordenador (0,5 puntos más que en 2019) y, de ellos, el 76,2% tiene un ordenador de sobremesa o portátil y el 58,4% tiene tabletas. El teléfono móvil es ya casi omnipresente en los hogares españoles: el 99,5%, con una subida de un punto respecto a 2019.

Los jóvenes entre 10 y 15 años son los que más usan las nuevas tecnologías; en concreto, el 91,5% usa el ordenador, el 94,5% accede a Internet, y siete de cada diez (el 69,5%) tiene teléfono móvil, frente al 66% de 2019.

Un 67,3% de los internautas han contactado o interactuado con las administraciones o servicios públicos por medio de Internet en 2020. Casi tres de cada diez personas de 16 a 74 años (el 29,0%) han utilizado dispositivos o servicios de domótica en el hogar como asistentes virtuales (Alexa, Google Home, Siri, Cortana y otros) y un 22,7% usa relojes inteligentes, auriculares o rastreadores de seguridad.

El INE no contempla datos de las personas mayores de 74 años. En los hogares sin convivientes más jóvenes, aumenta la brecha digital provocada por la edad<sup>20</sup>.

### **Pobreza de datos**

Para evitar que estas tecnologías transformadoras puedan exacerbar las desigualdades existentes en la atención de la salud, es necesario que la tecnología venga acompañada de datos de salud potentes para evitar que individuos, grupos o poblaciones dejen de beneficiarse de un descubrimiento o innovación debido a la escasez de datos que sean adecuadamente representativos. En una publicación reciente en *The Lancet Digital Health*, los autores defienden que la pobreza de los datos de salud es una amenaza para la salud mundial que

podría limitar los beneficios de las tecnologías digitales de salud e incluso podría hacer que causen daños<sup>21</sup>.

### **Aceptación por el usuario**

Las terapias digitales presentan muchas variedades, y cada una requiere diferentes estrategias para impulsar su adopción. Sin embargo, las que tienen éxito tienden a ofrecer dos características comunes: incentivos significativos e integración del flujo de trabajo.

### **Incentivos significativos**

En un mundo donde los consumidores están inundados de información y empresas que desean su atención, aquellas que ofrecen incentivos significativos suelen destacar y ganarse la participación de los consumidores. Por ejemplo, el seguimiento de un programa de modificación de hábitos de vida podría hacer que se redujera la cuota de un seguro de salud. No todos los incentivos deben ser económicos. La gamificación, por ejemplo, puede ser muy eficaz. La evidencia de resultados clínicos positivos es otro fuerte incentivo que impulsa la aceptación y la adherencia a un programa terapéutico<sup>5</sup>.

### **Integración del flujo de trabajo**

Cualquier herramienta terapéutica digital que no se integre cuidadosamente en los flujos de trabajo de los médicos se enfrentará a importantes barreras para su adopción. Por ejemplo, las que requieran que los médicos cambien de hábitos para incluir más información probablemente resulten impopulares, al igual que las que obliguen a entrar y salir de diferentes aplicaciones o cuando los resultados no se integren con los datos de los pacientes existentes. Por el contrario, las herramientas que ayuden a los médicos a eliminar las pequeñas ineficiencias en sus tareas diarias serán bienvenidas<sup>5</sup>.

### **MIRANDO HACIA EL FUTURO**

La mayoría de los ensayos clínicos con terapias digitales para trastornos neurológicos aún se encuentran en la etapa de prueba de concepto. La confiabilidad de estos estudios es limitada debido a tamaños de muestra inadecuados y periodos de seguimiento cortos. Un tamaño de muestra más grande y una adecuada aleatorización podrían convertir resultados significativos en no significativos. Resultarán seguramente más fiables aquellos ensayos que incorporen variables objetivas de neuroimagen o neurofisiología que cuantifiquen los efectos del tratamiento.

La tendencia actual sugiere que la terapéutica digital en combinación con las plataformas de salud digital transformará el sistema de salud. Los emprendedores desarrollarán nuevas tecnologías y aprovecharán las ideas de todas las disciplinas para resolver los problemas médicos más difíciles. Los consumidores y proveedores se sentirán más cómodos con la terapéutica digital a medida que mejore el diseño del producto. Y los reguladores facilitarán y proporcionarán incentivos para la innovación. Los pagadores, proveedores y compañías farmacéuticas que adquieran experiencia y establezcan asociaciones ahora estarán en la mejor posición para crecer con la industria y beneficiarse de las próximas olas de innovación<sup>1</sup>.

## CONCLUSIONES

El concepto de terapéutica digital es relativamente nuevo y su desarrollo está todavía en sus albores. La terapéutica digital tiene el potencial de desarrollarse cuantitativa y cualitativamente en un mundo que se está transformando hacia una nueva era. El reto es demostrar eficacia sin quebrantar aspectos legales ni éticos, dentro de un marco regulatorio establecido, en un entorno en constante cambio, para conseguir la aceptación de los sistemas de salud, las empresas de salud y los usuarios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dang A, Arora D, Rane P. Role of digital therapeutics and the changing future of healthcare. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(5):2207-13.
2. World Health Organization. Global strategy on digital health 2020-2025 [Internet]. World Health Organization. Disponible en: [https://www.who.int/docs/default-source/documents/gsdhdaa2a9f352b0445bafbc79ca799dce4d.pdf?sfvrsn=f112ede5\\_50](https://www.who.int/docs/default-source/documents/gsdhdaa2a9f352b0445bafbc79ca799dce4d.pdf?sfvrsn=f112ede5_50)

3. Sverdlöv O, van Dam J, Hannedottir K, Thornton-Wells T. Digital therapeutics: An integral component of digital innovation in drug development. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;104:72-80.
4. Kaufman N, Ferrin C, Sugrue D. Using digital health technology to prevent and treat diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(S1):S79-S94.
5. Makin S. The emerging world of digital therapeutics. *Nature*. 2019;573:S106-S109.
6. Fu MJ, Knutson JS, Chae J. Stroke rehabilitation using virtual environments. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2015;26:747-57.
7. Kühn S, Gleich T, Lorenz RC, Lindenberger U, Gallinat J. Playing Super Mario induces structural brain plasticity: gray matter changes resulting from training with a commercial video game. *Mol Psychiatry*. 2014;19:265-71.
8. Akerlund E, Esbjörnsson E, Sunnerhagen KS, Björkdahl A. Can computerized working memory training improve impaired working memory, cognition and psychological health? *Brain Inj*. 2013;27:1649-57.
9. Godlove J, Anantha V, Advani M, Des Roches C, Kiran S. Comparison of therapy practice at home and in the clinic: a retrospective analysis of the constant therapy platform data set. *Front Neurol*. 2019;10:140.
10. De Luca R, Russo M, Naro A, Tomasello P, Leonardi S, Santamaria F, et al. Effects of virtual reality-based training with BTs-Nirvana on functional recovery in stroke patients: preliminary considerations. *Int J Neurosci*. 2018;128:791-6.
11. Kiran S, Thompson CK. Neuroplasticity of language networks in aphasia: advances, updates, and future challenges. *Front Neurol*. 2019;10:295.
12. Cannell J, Jovic E, Rathjen A, Lane K, Tyson AM, Callisaya ML, et al. The efficacy of interactive, motion capture-based rehabilitation on functional outcomes in an inpatient stroke population: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2018;32:191-200.
13. Ikbali Afsar S, Mirzayev I, Umit Yemisci O, Cosar Saracoglu SN. Virtual reality in upper extremity rehabilitation of stroke patients: a randomized controlled trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27:3473-8.
14. Carabeo CGG, Dalida CMM, Padilla EMZ, Rodrigo MMT. Stroke patient rehabilitation: a pilot study of an androidbased game. *Simul Gaming*. 2014;45:151-66.
15. Ripollés P, Rojo N, Grau-Sánchez J, Amengual JL, Cámara E, Marco-Pallarés J, et al. A music supported therapy promotes motor plasticity in individuals with chronic stroke. *Brain Imaging Behav*. 2016;10(4):1289-307.
16. Choi MJ, Kim H, Nah HW, Kang DW. Digital therapeutics: Emerging new therapy for neurologic deficits after stroke. *J Stroke*. 2019;21(3):242-58.
17. Nittari G, Khuman R, Baldoni S, Pallotta G, Battineni G, Sirignano A, et al. Telemedicine practice: review of the current ethical and legal challenges. *Telemed J E Health*. 2020;26(12):1427-37.
18. Myers K, Nelson EL, Rabinowitz T, Hilty D, Baker D, Barnwell SS, et al. American telemedicine association practice guidelines for telemental health with children and adolescents. *Telemed J E Health*. 2017;23:779-804.
19. Chaet D, Clearfield R, Sabin JE, Skimming K. Ethical practice in telehealth and telemedicine. *J Gen Intern Med*. 2017;32:1136-40.
20. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta sobre equipamiento y uso de tecnologías de información y comunicación en los hogares [Internet]. España: Instituto Nacional de Estadística; 16 de noviembre de 2020. Disponible en: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176741&menu=resultados&idp=1254735976608](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176741&menu=resultados&idp=1254735976608)
21. Ibrahim H, Liu X, Zariffa N, Morris AD, Denniston AK. Health data poverty: an as-sailable barrier to equitable digital health care. *Lancet Digit Health*. 2021;3(4):e260-e265.

# Tratamiento sintomático de la demencia: papel de la memantina

María José Gil Moreno<sup>1</sup> y María Sagrario Manzano Palomo<sup>2</sup>

## Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva caracterizada por cambios cognitivos y conductuales. En ella se produce una disfunción en las vías glutamatérgicas y colinérgicas. La memantina es un antagonista no competitivo de los receptores glutamatérgicos NMDA (ácido N-metil-D-aspartato) de afinidad moderada y dependiente del voltaje que bloquea los efectos de los niveles tónicos de glutamato elevados patológicamente que pueden ocasionar disfunción neuronal. La memantina ha demostrado mejoría en cognición, estado clínico global, actividades de la vida diaria y alteraciones conductuales en EA moderada y grave. Es un fármaco generalmente bien tolerado. Las reacciones adversas más frecuentes son vértigo, cefalea, estreñimiento, somnolencia e hipertensión, y suelen ser generalmente leves. Su uso combinado con un inhibidor de la colinesterasa (IACE) en fase moderada y grave es más beneficioso que la monoterapia con IACE.

**Palabras clave:** Demencia. Enfermedad de Alzheimer. Cognición. Alteración conductual. Actividades de la vida diaria. Memantina.

## Abstract

*Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease characterized by cognitive and behavioral changes. There is a dysfunction in glutamatergic and cholinergic pathways. Memantine is a non-competitive antagonist of NMDA (N-methyl-D-aspartic acid) glutamatergic receptors of moderate affinity and voltage dependent that blocks the effects of pathologically elevated glutamate tonic levels that can lead to neuronal dysfunction. Memantine has shown improvement in cognition, global clinical status, activities of daily living, and behavioral disturbances in moderate and severe AD. It is a generally well tolerated drug. The most common adverse reactions are vertigo, headache, and hallucinations, and are generally mild. Its combined use with a cholinesterase inhibitor (ChEI) in moderate and severe phase is more beneficial than monotherapy with ChEI.*

**Key words:** Dementia. Alzheimer's disease. Cognition. Behavioral disturbance. Activities of daily living. Memantine.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la primera causa mundial de demencia neurodegenerativa y supone un problema sanitario de primer orden. El envejecimiento progresivo de la población expone a una proporción cada vez mayor de personas al ries-

go de desarrollar una demencia neurodegenerativa. Como consecuencia, se espera que la prevalencia de la demencia debida a la EA se doble en los próximos 20 años<sup>1</sup>.

La EA tiene un elevado coste sociosanitario a nivel nacional y es esperable que este coste sea mayor en un futuro como consecuencia del aumen-

<sup>1</sup>Unidad de Conducta y Demencias  
Servicio de Neurología

Hospital Clínico San Carlos  
<sup>2</sup>Unidad de Patología Cognitiva  
Sección de Neurología  
Hospital Infanta Leonor  
Madrid

**Dirección para correspondencia:**

María José Gil Moreno  
E-mail: mariajosemedcu@hotmail.com

to de la prevalencia. Los costes sociosanitarios atribuibles a la EA aumentan de forma paralela al deterioro funcional, el deterioro cognitivo, la comorbilidad y la presencia de síntomas neuropsiquiátricos.

El diagnóstico precoz y tratamiento de la EA podría disminuir el coste socioeconómico de la enfermedad<sup>2</sup>. En este sentido, el tratamiento de la EA se dirige a retrasar la presencia de los síntomas de la enfermedad, reducir el deterioro funcional, mejorar la calidad de vida de los pacientes y aliviar la carga que soportan los familiares y cuidadores.

El impacto de los fármacos antidemencia, como la memantina, en cuanto a coste-efectividad, es medible desde diversos parámetros. Algunos son puramente economicistas (ingresos hospitalarios, retraso en institucionalización, costes de atención en urgencias, necesidad de cuidados más continuos, uso de psicofármacos), mientras que otros están más ligados a calidad de vida tanto del paciente como del cuidador.

En esta revisión se describe el papel de la memantina en la EA, abarcando desde sus indicaciones y contraindicaciones hasta la mejoría en síntomas cognitivos, conductuales y funcionales, así como la mejora en la calidad de vida de pacientes y cuidadores.

## GUÍAS CLÍNICAS SOBRE EL USO DE MEMANTINA EN LA DEMENCIA

### Sociedad Española de Neurología

En España, las Guías de la Sociedad Española de Neurología (SEN), tanto del Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias<sup>3</sup> como del Grupo de Neurofarmacología<sup>4</sup> recomiendan el tratamiento con memantina en pacientes con EA moderada y grave probable o posible según criterios NINCDS-ADRA<sup>5</sup> (*National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) (nivel de evidencia I, grado de recomendación A). Se comenta también que su uso combinado con un inhibidor de la colinesterasa (IACE) en estas fases es más beneficioso que la monoterapia con IACE (nivel de evidencia II, grado de recomendación B)<sup>6,7</sup>

### Guías NICE sobre el tratamiento de la demencia<sup>8</sup>

Las guías del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Reino Unido recomiendan la monoterapia con memantina en pacientes con EA moderada que son intolerantes o tienen contraindicación para el uso de IACE y en pacientes con EA en fase grave de la enfermedad.

Para pacientes con diagnóstico establecido de EA que están tomando IACE se recoge lo siguiente: a) considerar añadir memantina al IACE si están en fase moderada; b) considerar añadir memantina al IACE si están en fase avanzada.

Su prescripción ha de efectuarse en las siguientes condiciones: a) prescripción efectuada por especialistas: neurólogos, geriatras y psiquiatras; b) otros profesionales de la salud, como médicos de atención primaria, si poseen título de experto en diagnóstico y tratamiento de la EA, y c) no suspender un tratamiento con IACE en personas con EA solo por el criterio de enfermedad avanzada.

## COCHRANE: MEMANTINA COMO TRATAMIENTO PARA LA DEMENCIA

La memantina tiene un efecto beneficioso en los pacientes con EA de moderada a grave. Este beneficio afecta a la cognición, funcionalidad y síntomas psicológicos y conductuales. La asociación de memantina e IACE produce menos deterioro que un placebo. Sin embargo, en los pacientes con EA leve, la memantina probablemente no es mejor que placebo.

En general, la evidencia sobre memantina para la EA es de calidad alta y proviene de muchos ensayos en miles de pacientes. Se puede tener confianza en los resultados para la EA, no siendo así en pacientes con otros tipos de demencia<sup>9</sup>.

## MECANISMO DE ACCIÓN DE LA MEMANTINA. MODO DE EMPLEO

La memantina es un antagonista no competitivo de los receptores glutamatérgicos NMDA (ácido N-metil-D-aspartato). Estos receptores son canales de calcio y por medio de su acción se regulan los niveles elevados de glutamato, que son los responsables últimos de la disfunción y muerte neuronal.

Desde el punto de vista fisiológico, la memantina y el magnesio ocupan el mismo receptor NMDA y son mutuamente excluyentes, mientras el canal no esté bloqueado en la presencia de ambos compuestos. La amplitud y velocidad de bloqueo del receptor es dependiente de la dosis. Hay cada vez más datos que sugieren que el mal funcionamiento de la neurotransmisión glutamatérgica, en particular en los receptores de NMDA, contribuye tanto a la expresión de los síntomas como a la progresión de la enfermedad en la demencia neurodegenerativa<sup>9</sup>.

### Indicaciones de inicio de tratamiento

La memantina ha demostrado mejoría en cognición, estado clínico global, actividades de la vida diaria y alteraciones conductuales en EA moderada

TABLA 1. Posología de memantina

Presentaciones	Posología
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Comprimidos 10 y 20 mg</li> <li>– Comprimidos 5, 10, 15 y 20 mg (envase de iniciación)</li> <li>– Comprimidos bucodispersables 10 y 20 mg</li> <li>– Solución oral 5 mg/pulsación</li> </ul>	5 mg/día la primera semana, con aumento de 5 mg cada semana, hasta 20 mg/día en 1 o 2 dosis (10 mg en caso de insuficiencia renal)

y grave<sup>10,11</sup>. Al igual que los IACE, aunque el beneficio global es modesto, la respuesta interindividual a memantina es variable (nivel de evidencia I, grado de recomendación A)<sup>12</sup>.

### Posología

La dosis diaria máxima es de 20 mg una vez al día. Para reducir el riesgo de reacciones adversas, la dosis de mantenimiento se alcanza incrementando la dosis 5 mg cada semana durante las primeras tres semanas de la siguiente manera: memantina 5 mg en el desayuno durante la primera semana; 10 mg en el desayuno durante la segunda semana, y 15 mg en el desayuno durante la tercera semana, para continuar con 20 mg en desayuno. La dosis de mantenimiento recomendada es de 20 mg al día. Existe la formulación líquida equivalente con 5 mg/pulsación, siendo la dosis de mantenimiento cuatro pulsaciones en el desayuno.

Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 40-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) la dosis diaria debe reducirse a 10 mg/día (Tabla 1).

### Retirada del tratamiento

No existen guías basadas en la evidencia sobre cuándo retirar este fármaco. Se recomienda evaluar su efecto tras seis meses de tratamiento. Se recomienda suspender el tratamiento si aparece agitación, acatisia u otros síntomas neuropsiquiátricos, así como si el paciente empeora globalmente más rápido que sin tratamiento.

### Principales contraindicaciones o precauciones

Es un fármaco generalmente muy bien tolerado, con efectos adversos similares a placebo en algunos estudios<sup>13</sup>. Los efectos adversos más frecuentes son mareo, estreñimiento, somnolencia, cefalea, hipertensión y agitación. En pacientes con insuficiencia renal grave la dosis debe reducirse. No tiene con-

traindicaciones absolutas, pero hay que tener precaución en epilepsia, insuficiencia renal o retención urinaria (Tabla 2).

### IMPACTO POSITIVO DEL USO DE MEMANTINA EN LOS PACIENTES CON DEMENCIA

#### Mejoría de los síntomas psicológicos y conductuales asociados a la demencia y de los síntomas cognitivos

Los síntomas psicológicos y conductuales asociados a la demencia son muy frecuentes a lo largo de la enfermedad, llegando a aparecer hasta en un 80% de los pacientes en su evolución. En un metaanálisis se observa una mejora significativa en agitación, ilusiones, desinhibición y trastornos del ritmo vigilia-sueño frente a controles, siendo ligeramente superior en el manejo de alucinaciones e irritabilidad<sup>14</sup>. Por contra, presenta resultados similares a controles en el manejo de síntomas negativos (disforia, ansiedad/fobia, apatía, conducta motora aberrante y trastornos de la conducta alimentaria).

En cuanto a los síntomas cognitivos, un estudio reciente reveló que el mejor fármaco para combatir el deterioro cognitivo era la memantina, seguido de galantamina<sup>15</sup>.

#### Mejoría funcional de los pacientes y calidad de vida

El objetivo principal en los pacientes con demencia es mantener la autonomía funcional. La medicina basada en la evidencia recomienda la memantina, junto con los IACE, el ejercicio físico y la intervención diádica para prolongar la autonomía funcional y retrasar la institucionalización<sup>16</sup>. En los pacientes tratados con memantina en monoterapia o biterapia, se demuestra en análisis *post hoc* un mantenimiento de sus actividades de la vida diaria frente a placebo, con el consiguiente retraso de la institucionalización<sup>17</sup>.

Por otro lado, se ha demostrado que el tratamiento con memantina reduce el estrés del cuidador y el tiempo de cuidado<sup>18</sup>. En los pocos estudios

TABLA 2. Reacciones adversas de memantina

Categoría	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infecciones fúngicas
Trastornos del sistema inmunitario	Frecuentes	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Somnolencia Confusión Alucinaciones* Reacciones psicóticas†
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/tromboembolia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Estreñimiento Vómitos Pancreatitis†
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes  Frecuencia no conocida	Pruebas de función hepática elevadas Hepatitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes Poco frecuentes	Cefalea Fatiga

\*Las alucinaciones se han observado principalmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave.

†Se han notificado casos aislados en la experiencia poscomercialización.

Adaptada de la ficha técnica de memantina (AEMPS)<sup>13</sup>.

efectuados al respecto, la terapia combinada potencia aún más el concepto de calidad de vida. Es crucial una elección adecuada del tratamiento y de las expectativas terapéuticas, con objetivos reales tanto para el paciente como para el cuidador<sup>19</sup>.

En el estudio multicéntrico DOMINO-AD (*Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease study*)<sup>20</sup> se recogieron variables relacionadas con la interrupción de tratamiento con donepezilo o el inicio de tratamiento con memantina. Tanto los pacientes que continuaron tomando donepezilo como los que iniciaron memantina mostraron menor deterioro en el test Mini-Mental estandarizado (SMMSE;  $p < 0,001$ ) y en la escala de actividades de la vida diaria de Bristol (BADLS;  $p < 0,001$ ) que aquellos que discontinuaron donepezilo o no tomaron memantina. El tratamiento combinado (donepezilo y memantina) no fue significativamente superior a donepezilo en monoterapia respecto a los objetivos primarios o secundarios. El análisis *post hoc* de los datos del estudio mostró que la suspensión de donepezilo incrementaba el riesgo de ingreso en un centro

residencial durante las semanas de seguimiento del estudio, pero no se recogieron datos sobre qué sucede con memantina. Reconocen no disponer de datos sobre qué sucede una vez el paciente ingresa en una residencia y las actitudes terapéuticas que se toman, siendo este el momento más conflictivo y ligado a una peor calidad de vida percibida por sus cuidadores.

### Impacto en términos de costes sanitarios

Hablar en términos económicos de la demencia siempre es algo no deseable. Sin embargo, la realidad es que supone una de las entidades clínicas que más gasto directo e indirecto provoca a nivel sociosanitario. La terapia combinada (IACE y memantina) sigue siendo la aproximación más coste-eficaz desde una perspectiva sanitaria y social, superior al tratamiento en monoterapia con IACE. Hay estudios que demuestran beneficios reales en términos económicos de las terapias anti-EA tanto a favor de cambiar IACE por memantina como de continuar con IACE (donepezilo).

Respecto a la prescripción de fármacos en pacientes ingresados en residencias existen pocos estudios. En análisis indirectos de costes sanitarios centrados en fármacos se ha observado que la combinación de terapias (IACEs y memantina) es lo más coste-efectivo al reducir los costes derivados de la institucionalización en un centro residencial<sup>19</sup>. Por tanto, su impacto es, no solo económico, sino en términos de estándares de salud.

## PAPEL DE LA MEMANTINA EN OTRAS ENTIDADES NEURODEGENERATIVAS: DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

Revisando publicaciones sobre la posibilidad de implementar un tratamiento sintomático en la demencia frontotemporal (DFT) con memantina<sup>21</sup>, un trabajo publicado en 2018 aglutina resultados de ensayos clínicos y estudios de casos al respecto<sup>22</sup>. El primero de ellos, publicado en 2008, incluye un caso familiar de DFT, variante conductual, tratado con memantina 10 mg dos veces al día. En este caso, con mutación patogénica (R406W) en el gen MAPT (*microtubule associated protein tau*), el autor sugiere que la memantina podría estabilizar la progresión de los síntomas de la enfermedad<sup>23</sup>.

Por otro lado, el ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo NCT00545974 evaluó la eficacia de memantina en DFT leve a moderada<sup>24</sup>. Se concluyó que la memantina no lograba disminuir los síntomas en este tipo de demencia.

La última publicación Cochrane sobre el papel de la memantina en las demencias aborda su potencial uso en la DFT<sup>25</sup>. Concluye que existe significativamente una baja certeza en la evidencia de su efecto clínico beneficioso en el CGR (*clinical global rating*) y en síntomas conductuales respecto al placebo. De igual manera, no existen diferencias en la función cognitiva. Sin embargo, para todos los resultados en términos de eficacia existe incertidumbre y el intervalo de confianza es consistente con más de una conclusión. Por otro lado, consideran que existe mucha discontinuidad en el grupo de memantina respecto al cumplimiento terapéutico (en comparación con placebo) y eso puede ser motivo de confusión.

## INVESTIGACIÓN BÁSICA Y MEMANTINA

A pesar de que la memantina es un fármaco consolidado en el tratamiento sintomático de la demencia desde hace décadas, la investigación básica, imprescindible en la ciencia traslacional, sigue manteniendo su foco de atención en esta molécula, revelando resultados prometedores e interesantes en modelos animales y abriendo la posibilidad de una aprobación clínica diferente a la actual.

En un artículo muy reciente, de 2021, se pone de manifiesto esa capacidad de impacto sobre las bases biológicas de la EA que, hasta ahora, resulta un enigma<sup>26</sup>. En este trabajo se evidencia un beneficio en el modelo de ratón transgénico preclínico (homocigoto Tg4-42) sometido a tratamiento crónico durante cuatro meses con memantina a nivel de su rendimiento cognitivo (tareas de aprendizaje y memoria), sintomatología conductual y correlato patológico, observando una reducción de la pérdida de neuronas en CA1 del hipocampo, así como disminuyendo el deterioro de la neurogénesis en el giro dentado. Este efecto, clave en los mecanismos de neurodegeneración, reabre el debate sobre la potencial utilidad de la memantina en fases más precoces de la EA, no solo por el beneficio clínico descrito, sino por la acción en la propia biología de la enfermedad, convirtiéndola en algo más que un tratamiento sintomático. Se precisan ensayos clínicos en humanos con diagnósticos fisiopatológicos basados en biomarcadores que puedan resolver definitivamente esta incógnita.

## CONCLUSIONES

Se han revisado las indicaciones de uso de memantina según diferentes guías clínicas, centrandose la atención en las Guías de la Sociedad Española de Neurología. Se destaca el impacto positivo de la prescripción de este fármaco en monoterapia y biterapia en pacientes con EA según parámetros clásicos de la neurología conductual. Se han comentado posibles indicaciones en otras entidades, como la DFT. Se finaliza abriendo el debate, gracias a la ciencia básica actual, de su potencial efecto beneficioso en fases más precoces tanto a nivel clínico como biológico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, Dua T, Saxena S. Prevalence of intellectual disabilities: a meta-analysis of population-based studies. *Res Dev Disabil*. 2011;32:419-36.
- Farré M, Haro JM, Kostov B, Alvira C, Risco E, Miguel S, et al. Direct and indirect costs and resource use in dementia care: A cross-sectional study in patients living at home. *J Int J Nurs Stud*. 2016;55:39-49.
- Guía oficial de práctica clínica en Demencia. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2018 [Internet]. Sociedad Española de Neurología, Ediciones SEN. Luzán5 Health Consulting; 2018. Disponible en: [https://www.sen.es/pdf/guias/Guia\\_Demencias\\_2018.pdf](https://www.sen.es/pdf/guias/Guia_Demencias_2018.pdf)
- Manual de práctica clínica en Neurofarmacología. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. Ediciones SEN. Luzán5 Health Consulting; 2019.
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:263-9.
- Gauthier S, Patterson C, Chertkow H, Gordon M, Herrmann N, Rockwood K, et al. Soucy on behalf of the CCCDT4 participants. 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia. *Can J Neurol Sci*. 2012;39(Suppl 5):S1-S8.
- McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD003154.
- National Institute for Health and Care Excellence. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers [Internet]. Londres: National Institute for Health and Care Excellence (UK); junio de 2018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30011160/>

9. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. The effects of memantine on behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:1909-28.
10. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010.
11. Laver K, Cumming RG, Dyer SM, Agar MR, Anstey KJ, Beattie E, et al. Clinical practice guidelines for dementia in Australia. *Med J Aust.* 2016;204:191-3.
12. Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, Buerger K, Cordonnier C, Fladby T, et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2015;22:889-98.
13. Centro de información online de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS - CIMA). Ficha técnica de memantina [Internet]. AEMPS - CIMA. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/78345/FichaTecnica\\_78345.html.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/78345/FichaTecnica_78345.html.pdf)
14. Mathys M. Pharmacologic management of behavioral and psychological symptoms of major neurocognitive disorder. *Ment Health Clin.* 2018;8(6):284-93.
15. Wilkinson D. A review of the effects of memantine on clinical progression in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2012;27(8):769-76.
16. Calhoun A, King C, Khoury R, Grossberg GT. An evaluation of memantine ER + donepezil for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(15):1711-7.
17. Mossello E, Ballini E. Management of patients with Alzheimer's disease: pharmacological treatment and quality of life. *Ther Adv Chronic Dis.* 2012;3(4):183-93.
18. Gauthier S, Patterson C, Chertkow H, Gordon M, Herrmann N, Rockwood K, et al.; CCCDT4 participants. 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia. *Can J Neurol Sci.* 2012;39(6 Suppl 5):S1-S8.
19. Touchon J, Lachaine J, Beauchemin C, Granghaud A, Rive B, Bineau S. The impact of memantine in combination with acetylcholinesterase inhibitors on admission of patients with Alzheimer's disease to nursing homes: cost-effectiveness analysis in France. *Eur J Health Econ.* 2014;15(8):791-800.
20. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses. *Lancet Neurol.* 2015;14(12):1171-81.
21. Boxer AL, Knopman DS, Kaufer DI, Grossman M, Onyike C, Graf-Radford N, et al. Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2013;12:149-56.
22. Folch J, Busquets O, Ettcheto M, Sánchez-López E, Castro-Torres RD, Verdager E, et al. Memantine for the treatment of dementia: A review on its current and future applications. *J Alzheimers Dis.* 2018;62:1223-40.
23. Lindquist SG, Holm IE, Schwartz M, Law I, Stokholm J, Batbayli M, et al. Alzheimer disease-like clinical phenotype in a family with FTDP-17 caused by a MAPT R406W mutation. *Eur J Neurol.* 2008;15:377-85.
24. Vercelletto M, Boutoleau-Brettonniere C, Volteau C, Puel M, Auriacombe S, Sarazin M, et al.; French research network on Frontotemporal dementia. Memantine in behavioral variant frontotemporal dementia: Negative results. *J Alzheimer Dis.* 2011;23:749-59.
25. McShane R, Westby MJ, Roberts E, Minakaran N, Schneider L, Farrimond LE, et al. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3(3):CD003154.
26. Stazi M, Wirths O. Chronic memantine treatment ameliorates behavioral deficits, neuron loss, and impaired neurogenesis in a model of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol.* 2021;58:204-16.

# Bioética emergente

Cristina Guijarro Castro

## Resumen

La bioética emergente es la de la prudencia y la de dar protocolos claros a los profesionales sanitarios que se están enfrentando a dilemas éticos durante la pandemia por infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). El más llamativo es el del triaje en las camas de unidades de cuidados intensivos (UCI). Equilibrar el deber de cuidar a cada paciente individualmente con la obligación moral de respetar los intereses de la sociedad en su conjunto, promoviendo la igualdad entre los pacientes y en la distribución de los recursos de salud, no es fácil si se añaden criterios éticamente discutibles, como establecer un punto de corte de edad específico para el acceso a UCI y proponer criterios de «valor social», priorizando el acceso de los profesionales sanitarios a la UCI y sugiriendo una clasificación basada en el orden de llegada. La telemedicina ha venido para quedarse y es un acto médico, con todas las garantías que ha de tener. Esta pandemia ha puesto de manifiesto la vulnerabilidad de nuestro sistema sanitario, el sufrimiento moral de los profesionales sanitarios, la necesaria reflexión sobre la necesidad de mejorar las condiciones profesionales de estos y la dotación de los sistemas sanitarios. Los recientes escándalos en investigación nos afirman en la necesidad de ser críticos y reflexionar sobre las necesidades en investigación y el dilema del acceso universal a los fármacos, y en concreto a la vacuna para este virus, con las implicaciones de limitación de la autonomía personal ante la salud pública. La desinformación sobre los efectos secundarios de las vacunas han generado alarma en la población, aun cuando conocemos que los beneficios de la vacunación superan sus riesgos. Hasta en un 23,3% de las solicitudes de eutanasia son por enfermedades neurológicas. Los conflictos derivados de la eutanasia en el caso de demencia precisarán que los pacientes lo hayan reflejado, cuando eran capaces, en los documentos de instrucciones previas.

**Palabras clave:** Bioética emergente. COVID19. Triage. Telemedicina. Escándalos en investigación. Vacunas. Eutanasia.

## Abstract

*Emerging Bioethics is that of prudence and of giving clear protocols to healthcare professionals who are facing ethical dilemmas during the SARS-CoV-2 infection pandemic. The most striking is that of triage in ICU beds. Balancing the duty to care for each patient individually with the moral obligation to respect the interests of society as a whole, promoting equality among patients and in the distribution of health resources, is not easy if ethically debatable criteria are added, how to establish a specific age cut-off point for access to the intensive care units (ICU) and propose criteria of 'social value', prioritizing the access of health professionals to the ICU and suggesting a classification based on the order of arrival. Telemedicine has come to stay and it is a medical act, with all the guarantees it should have. This pandemic has revealed the vulnerability of our healthcare system, the moral suffering of healthcare professionals, the necessary reflection on the need to improve their professional conditions and the provision of healthcare systems. Recent research scandals confirm the need to be critical and reflect on research needs and the dilemma in the universal access to drugs, and specifically, to the vaccine for this virus, with the implications of limiting individual autonomy versus Public Health. The misinformation about the side effects of vaccines has generated alarm in the population, when we know that the benefits of vaccination outweigh the risks of the same. Up to 23.3% of euthanasia requests are for neurological diseases. The conflicts derived from euthanasia in the case of dementia will require that patients have reflected it, when they were able, in the prior instructions documents.*

**Key words:** *Emerging bioethics. COVID19. Triage. Telemedicine. Research scandals. Vaccines. Euthanasia.*

## TRIAJE EN TIEMPOS DE PANDEMIA

Mientras escribo esto, seguimos en España en estado de alarma por la pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), producida por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), y estamos entrando en la cuarta oleada. No hay optimismo en las calles y los profesionales sanitarios empiezan a recibir demandas porque culpan a los médicos de no haber ofrecido una cama de unidad de cuidados intensivos (UCI) a todos los pacientes que sufrieron problemas respiratorios importantes. Esta situación excepcional ha precisado de la aplicación de sistemas de triaje, que obliga a que la asignación de recursos deba tener en cuenta priorizar el máximo beneficio de todos los pacientes y solo se ha realizado después de haber hecho todo lo posible para aumentar la disponibilidad de los recursos. No solo esto ha mejorado el sufrimiento moral de los profesionales, sino que se ha realizado el triaje, que siempre se ha llevado a cabo, aun cuando no estábamos en una situación tan excepcional. La desinformación ha hecho creer a la población que no se han puesto las medidas necesarias y que se ha discriminado a las personas ancianas solo por la edad. Yo no he visto esto. Los criterios de entrada en UCI no solo tienen en cuenta la edad, también la comorbilidad, la gravedad de la enfermedad, el compromiso de otros órganos y la reversibilidad<sup>1</sup>.

Los protocolos seguidos establecían cuatro niveles<sup>1</sup>:

- Pacientes con prioridad 1. Serán pacientes críticos e inestables. Necesitan monitorización y tratamiento intensivo que no puede ser proporcionado fuera de la UCI (ventilación mecánica invasiva, depuración renal continua, etc.).
- Pacientes con prioridad 2. Pacientes que precisan monitorización intensiva y pueden necesitar intervenciones inmediatas. Son pacientes que no estarán ventilados de forma invasiva, pero con altos requerimientos de oxigenoterapia con cociente presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) menor de 200 o menor de 300 con fracaso de otro órgano.
- Pacientes con prioridad 3. Se trata de pacientes inestables y críticos que tienen pocas posibilidades de recuperarse a causa de su enfermedad de base o de la enfermedad aguda. Pueden recibir tratamiento intensivo para aliviar su enfermedad aguda, pero también establecerse límites terapéuticos como, por ejemplo, no intubar y/o no intentar la reanimación cardiopulmonar.

- Pacientes con prioridad 4. Pacientes cuyo ingreso no está generalmente indicado debido a un beneficio mínimo o improbable por enfermedad de bajo riesgo. Pacientes cuya enfermedad terminal e irreversible hace inminente su muerte.

Aquellos pacientes con prioridad 3 y 4, ni tan siquiera en situaciones no catastróficas han entrado en las UCI en la mayoría de las ocasiones. Y esto no lo ha entendido la población. ¿Alguien ha preguntado qué querían los pacientes en esta situación? Y aquí viene mi reflexión: nosotros, como neurólogos, no hemos hecho oír la voz de los pacientes con deterioro cognitivo u otras enfermedades neurodegenerativas<sup>2</sup>. Hay muchas otras entidades que entran dentro de la definición de enfermedad terminal y sí han tenido quienes defendieran su situación. Me refiero a los pacientes con enfermedades oncológicas y cardiológicas que cumplían dichos criterios.

Este documento refleja en las recomendaciones específicas que tener en cuenta en la toma de decisiones en la asignación de recursos limitados lo siguiente<sup>1</sup>:

- Todo paciente afectado de insuficiencia respiratoria aguda (IRA) tiene derecho a recibir asistencia sanitaria y se determinará la intensidad terapéutica, según criterios objetivos de idoneidad y expectativas de resolución del proceso con buena calidad de vida y funcionalidad. Solo ingresarán en UCI pacientes de prioridad 1 y 2.
- Todo paciente mayor de 80 años y con comorbilidades recibirá preferentemente mascarilla de oxígeno de alta concentración, oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva (en estos dos últimos procedimientos se considerará la relación riesgo/beneficio por la producción de aerosoles en habitaciones compartidas y la disponibilidad de vigilancia en planta de hospitalización convencional) y se seleccionará, cuidadosa e individualmente, la indicación ventilación mecánica invasiva según indicación y evaluando riesgo/beneficios.
- 3. Todo paciente entre 70 y 80 años con IRA sin patología previa importante es subsidiario de tratamiento con ventilación mecánica invasiva (VMI). En los pacientes entre 70 y 80 años que presentan alguna de estas comorbilidades moderadas-graves (insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía dilatada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirrosis, insuficiencia renal crónica, etc.) se valorará cuidadosamente la indicación de VMI y se le tratará preferentemente con ventilación mecánica no invasiva o similar según disponibilidad.

- Cualquier paciente con deterioro cognitivo por demencia u otras enfermedades degenerativas no sería subsidiario de VMI.
- En todos los casos de los apartados anteriores, retiraremos la VMI según la evolución del SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment score*) diario, las complicaciones acontecidas y estableciendo un juicio de futilidad caso a caso.
- El criterio médico en cada paciente está por encima de estas recomendaciones generales siempre que sea razonado, argumentado y se consensue en la sesión clínica diaria o por el comité de ética asistencial.

Al carecer de orientación nacional o coordinación pública, cada hospital se ha visto obligado a presentar protocolos de clasificación independientes y autónomos, la mayoría de los cuales, sin embargo, se basaron en principios éticos y criterios clínicos comunes<sup>3</sup>. Sin embargo, las sociedades científicas españolas y las instituciones públicas también han defendido criterios controvertidos y no clínicos<sup>1,3</sup>, incluyendo el establecimiento de un valor de corte de edad para la entrada en UCI, el uso de criterios de «utilidad social», la priorización de profesionales de la salud o el uso de políticas de «primer llegado, primer servido».

Los criterios antes mencionados intentan equilibrar el deber de cuidar a cada paciente individualmente con la obligación moral de respetar los intereses de la sociedad en su conjunto, promoviendo la equidad entre los pacientes y en la distribución de los recursos de salud<sup>4</sup>. Sin embargo, algunas recomendaciones institucionales en España han incorporado otros criterios menos objetivos y éticamente problemáticos<sup>1</sup>, tal como se comenta en el párrafo anterior.

El informe del Ministerio de Sanidad español sobre los aspectos éticos que enfrenta la pandemia de COVID-19 es un documento teórico y legal que establece cinco criterios y principios generales para las decisiones de triaje<sup>5</sup>. Los primeros cuatro son de uso común y no controvertidos, pero el triaje basado en el «orden de entrada» en el sistema de salud también se incluyó en estas pautas. Aunque el criterio se usa en algunos protocolos de asignación de trasplantes, esto es solo así porque los pacientes pueden sobrevivir durante largos periodos de tiempo sin ese órgano específico, como los riñones, una circunstancia que no se puede traducir a la epidemia actual, en la que la necesidad del tratamiento es urgente. De hecho, al establecer otro paralelismo con el trasplante de órganos, en el caso de los órganos insustituibles, la urgencia y la gravedad se imponen sobre el criterio de primer orden de llegada<sup>6</sup>. Por supuesto, la directriz del Ministerio específica que este criterio nunca debe colocarse antes

que los demás, pero el simple hecho de enumerarlo como un criterio que considerar es un ataque a la racionalidad clínica y ética<sup>6</sup>. Dar prioridad a los pacientes que llegan primero al hospital o a los que ocupan las primeras camas de hospital puede dar lugar a la priorización de los pacientes que están menos enfermos o tienen un peor pronóstico vital. Un enfoque por orden de llegada «beneficiaría injustamente a los pacientes que viven más cerca de las instalaciones de salud» y discriminaría a aquellos que «se enferman más tarde, tal vez debido a su estricto cumplimiento de las medidas recomendadas de salud pública», empeorando los resultados sin mejorar la equidad<sup>7</sup>.

## TELEMEDICINA EN LA PANDEMIA POR SARS-COV-2

Toda crisis es una oportunidad, y durante esta crisis sanitaria se ha podido comprobar que la telemedicina ha venido para quedarse. La telemedicina ha permitido que se siguiera realizando asistencia ambulatoria no presencial para evitar que los pacientes vulnerables o de riesgo abandonaran el confinamiento, o para atender a los pacientes que debían permanecer en cuarentena. Como bien ha establecido la Organización Médica Colegial (OMC)<sup>8</sup>, la e-consulta es un acto médico.

La medicina telemática aporta nuevas posibilidades al modelo médico clásico, y debe garantizar cuestiones tan esenciales como la intimidad, la confidencialidad y el secreto de los datos clínicos. Se han de dar los medios técnicos y humanos para realizarla. No es una simple llamada o videoconferencia. Es un acto médico, con las mismas consecuencias deontológicas y legales. Los pacientes han de identificarse correctamente, y si el médico lo considera necesario, han de acudir presencialmente a consulta. No es una decisión del paciente, sino un criterio médico, cómo ha de realizarse la consulta.

El uso de la telemedicina provocado por la actual crisis sanitaria puede ayudar a que el empleo de la telemedicina ayude a hacer sostenible el sistema y mejorar la justicia distributiva de este.

En cuanto al consentimiento, privacidad y confidencialidad, la OMC<sup>8</sup> deja claro: «que el uso de medios telemáticos u otros sistemas de comunicación no presenciales destinados son conformes a la deontología médica siempre que haya voluntad y consentimiento al menos verbal del paciente, familiar responsable o tutor legal, según corresponda, del que debe quedar constancia en la historia clínica».

- La identificación de quienes intervienen en la comunicación ha de ser clara y fehaciente.
- El médico debe tener conocimiento directo de la historia clínica del paciente, o bien acceso a esta en el momento de la atención médica.

Si no fuera posible, como en el caso de consultas médicas sobrevenidas, el médico que realiza teleasistencia debe tomar nota de la consulta realizada, como si de una «hoja de evolución» se tratase, para luego poder incorporar lo tratado a la historia clínica, cuando sea posible.

- Es obligado asegurar la confidencialidad y la intimidad del paciente, por ello es aconsejable utilizar vías de comunicación que garanticen la máxima seguridad disponible. Es una prioridad proteger la privacidad en la relación médico-paciente.
- Se debe hacer constar por escrito en la historia clínica el medio de teleasistencia por el que se ha realizado la consulta, así como el tratamiento médico pautado y recomendaciones dadas.

Cuando el médico hace uso de la e-consulta, debe ser consciente de la trascendencia de sus actos y de que tiene las mismas obligaciones jurídicas y deontológicas que ante una consulta presencial. Es obligado dotar de seguridad jurídica al desarrollo de la telemedicina.

Otro tema importante es el análisis y el tratamiento masivo de datos (*big data*) de salud mediante algoritmos de inteligencia artificial, así como las plataformas y las aplicaciones para el rastreo de contactos y geolocalización que se ofrecen como herramientas necesarias para afrontar con éxito una situación como la actual pandemia de la COVID-19, y más cuando se ha publicado que una aplicación en el móvil tenía una brecha de seguridad. Esto plantea dudas éticas y jurídicas en torno al tratamiento de datos de salud en un contexto de emergencia de salud pública y explicaría cómo en países orientales han controlado mejor esta pandemia<sup>9</sup>.

### SUFRIMIENTO MORAL DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS: DE HÉROES A VILLANOS

Otra cuestión de bioética emergente es el desgaste moral o *burnout* de los profesionales sanitarios. Escucho (y con razón) a profesionales que han perdido a familiares (porque en nuestro país, uno de cada cinco infectados por el SARS-CoV-2 ha sido un profesional sanitario) que, si vuelve la pandemia, no van a exponerse ni ellos ni a sus familias como lo han hecho, ya que están surgiendo demandas. La Asociación Humanizando la Justicia (AHJ)<sup>10</sup> publicó un manifiesto al que se han ido sumando organizaciones como el Colegio de Médicos de Madrid: «Los sanitarios no son responsables de los medios técnicos y humanos que se han puesto a su disposición. La responsabilidad no

deriva de las decisiones de los sanitarios, sino de los políticos, o como mucho, de los gerentes de centros hospitalarios».

El sufrimiento moral de los compañeros que han tenido que tomar decisiones duras en el momento en que el sistema sanitario se colapsó en Madrid, los compañeros de residencias de ancianos que recibieron órdenes de no trasladar a los residentes infectados con SARS-CoV-2 al hospital, es indescriptible. Todos hemos colaborado, incluso como voluntarios y nos hemos adaptado a realizar funciones que nunca antes habíamos realizado. La flexibilidad que han demostrado los centros de salud y hospitales, que se han transformado en tiempo récord en hospitales de campaña dedicados casi por completo a atender a pacientes con COVID-19, no ha sido compensado económicamente en la mayoría de las comunidades autónomas. Aunque nuestra obligación es atender a todo tipo de pacientes<sup>11</sup>, también es obligación de las instituciones proteger a los profesionales, y de sobra es conocido cómo en las primeras semanas esa protección no existía. Se sigue apelando a nuestra vocación, pero tenemos familia cuyos miembros, al igual que nosotros, pueden enfermar y morir. El miedo, la incertidumbre y la angustia sufrida hacen que nuestra profesión deba ser reconocida como profesión de riesgo, pero ni tan siquiera la infección por SARS-CoV-2 fue en su momento considerada como enfermedad profesional.

Las nuevas generaciones de médicos creen en un profesionalismo donde apelar a la vocación no basta. Vamos a tener un grave problema de relevo, ya que los próximos 10 años se jubila cerca del 35% de los profesionales en activo en la actualidad, y desde hace 10 años, los especialistas recién terminados emigran fuera de España. Francia, Austria, Italia, Reino Unido y Alemania concentran el 70% de los profesionales del sector que han buscado un trabajo en el extranjero, siendo Alemania y Reino Unido los favoritos por los sanitarios para desarrollar su carrera, según la OMC<sup>12</sup>. En España tenemos cuatro médicos por cada 1.000 habitantes, pero en los dos últimos años se han ido a ejercer fuera de nuestro país 4.600 titulados, una cifra superior a más de la mitad de los nuevos médicos internos residentes (MIR), según la OMC. La mayoría de los que se van son médicos menores de 35 años y es muy llamativo que no sean precisamente los que están en paro quienes deciden abandonar España (solo el 4% de los que se fueron en 2019 se encontraban en desempleo), sino los que ya trabajan en hospitales o en atención primaria. Un 65% de los médicos que ya tienen trabajo se van a hospitales y consultas de atención primaria de otros países, fundamentalmente Francia y el Reino Unido, donde les ofrecen contratos de larga duración.

Se van por la precariedad laboral y por la diferencia salarial. La OCDE (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos) sitúa las remuneraciones de los facultativos en España entre las más bajas de los países avanzados. De acuerdo con el último informe de salarios médicos de España de Medscape<sup>13</sup>, sumando complementos, trienios y otros conceptos, en España la remuneración de un médico es de 53.000 € brutos en promedio, la mitad que en Europa y la cuarta parte que en Estados Unidos.

Urge cuidar a los profesionales y no se les cuida con aplausos, sino con reconocimiento de su labor diaria, con políticas eficaces de cero agresiones, sueldos dignos y acabando con la precariedad.

El gasto sanitario per cápita en España es un 15% inferior a la media europea. Una de las razones de que con menos gasto haya un mejor servicio sanitario es el esfuerzo del personal. El 55% de los médicos trabaja más de 40 horas semanales, según el informe de Medscape<sup>13</sup>, y de ellos, más de la mitad trabaja más de 50 horas a la semana.

De acuerdo con los datos de la Conferencia de Decanos de Medicina, entre 2018 y 2026 se jubilarán unos 70.000 facultativos<sup>14</sup>, casi la mitad de los que trabajan en la sanidad pública. Teniendo en cuenta que este año salen 7.512 plazas de MIR (un 17% más que el año pasado), que se marchan unos 2.500 médicos al año, y que se tarda unos 11 años en formar a un médico, la situación parece bastante preocupante.

## LA INVESTIGACIÓN EN TIEMPOS DE PANDEMIA: LOS ESCÁNDALOS

Si algo tenemos claro, es que todo lo que sabíamos de medicina basada en la evidencia se ha desmoronado en la asistencia sanitaria en esta pandemia. No había estudios científicos que fundamentaran lo que estábamos haciendo. Han cambiado varias veces los protocolos de tratamiento y los gobernantes han hablado abiertamente de tratamientos, de vacunas en marcha, de estudios donde solo se incluían pocos pacientes. Se ha publicado todo, y con frecuencia de escasa calidad. El escándalo surgió con la controversia de los artículos sobre la hidroxiclороquina (HCQ) en *The Lancet*<sup>15</sup>; mientras, nuestra Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios decidió que el estudio de *The Lancet* no era lo suficientemente concluyente como para detener el uso de HCQ en los hospitales españoles.

El «LancetGate» fue un escándalo científico. La revista publicó el mayor estudio sobre HCQ que asociaba su uso con un mayor riesgo de muerte. Pero, entonces, tres de sus cuatro autores acabaron

retractándose<sup>15</sup>. Las consecuencias no se hicieron esperar, se prohibió el uso del fármaco y se suspendieron los ensayos clínicos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) suspendió temporalmente el suyo, para luego retomararlo y pedir disculpas.

El estudio, publicado en *The Lancet* el 22 de mayo de 2020<sup>15</sup>, empleó una enorme muestra que sorprendió a la comunidad científica: 96.000 pacientes ingresados en 671 hospitales de seis continentes. Para ello, los autores dijeron haber utilizado una base de datos de una empresa afincada en EE.UU. llamada Surgisphere sobre la que pronto crecieron las sospechas. Su cofundador y director es Sapan Dasai, el cuarto autor del artículo. Muchos científicos encontraban importantes incongruencias y no les cuadraba de dónde salía la información y cómo era posible analizar miles de datos de 96.000 pacientes.

El mismo día en que la OMS anunció que reactivaba su ensayo, la revista emitió una advertencia sobre las «serias dudas científicas» que se habían reportado sobre el estudio. Al día siguiente, los otros tres autores, Mandeep R. Mehra, Frank Ruschitzka y Amit N. Patel enviaron una nota a *The Lancet* para pedir su retirada. En ella afirmaron no poder «garantizar la veracidad de las fuentes de datos primarios» y pidieron disculpas a la publicación y a los lectores «por cualquier vergüenza o inconveniente que esto pueda haber causado»<sup>15</sup>.

«El fraude en las publicaciones médicas [...] ha llevado a retractar estudios en revistas prominentes. [...] Existe una obligación ética y legal de [que las revistas médicas] hagan un examen crítico y cuidadoso de lo que publican. [No hacerlo] puede destruir la integridad de la revista, pero más importante es proteger la confianza en los médicos»<sup>16</sup>. El texto pertenece a un trabajo publicado en 2011 en el que se proponen varias herramientas para frenar el fraude en los estudios médicos. El primer firmante es Sapan Dasai, el CEO de Surgisphere, que no se retractó del artículo de *The Lancet*.

Ni el *New England Journal of Medicine* se vio libre de este escándalo. Otro artículo que utilizó la base de datos falsa de Surgisphere, firmado por Mehra y Dasai sobre la «Utilidad de la ivermectina en la enfermedad COVID-19» fue retirado, pero varios países sudamericanos la utilizaron<sup>17</sup>.

## VACUNAS COVID-19

Mientras escribo esto, en España, como en el resto de la Unión Europea, la vacunación va despacio, pero es una esperanza de control de la pandemia de COVID-19. Las vacunas para la COVID-19 deberían considerarse como un bien público mundial, pero las normas de patentes de productos farmacéuticos lo impiden.

La Declaración de Doha (Organización Mundial del Comercio, 2001) quiso proteger la Salud Pública con base en las licencias obligatorias de los medicamentos, pero este acuerdo lo impulsó la *Big Pharma* para impedir que los países en vías de desarrollo no aceptaran las patentes sobre productos farmacéuticos. Las patentes de invención en el campo farmacéutico consagran derechos patrimoniales claramente incompatibles con el derecho universal a la salud. Es absurdo hacer competir el derecho humano a la salud con los derechos patrimoniales de protección de creaciones intelectuales, incluso reconociendo las enmiendas de Doha.

La Declaración de Doha relativa al acuerdo sobre los aspectos de propiedad intelectual relacionados con el comercio y la salud pública de noviembre de 2001 no es la salida para la crisis sanitaria mundial, sino una declaración con innumerables requisitos casi imposibles de ejecutar en la práctica. Esta declaración no impide que se realice un daño a la salud pública por el aumento del precio de los medicamentos<sup>18</sup>.

Se necesita un liderazgo político global que asegure una distribución ética mundial, ya que la pandemia nos muestra que los brotes que no se traten en cualquier parte del mundo pueden repercutir en el resto<sup>19</sup>.

Y mientras la OMS considera que uno de los peligros de la salud pública son los movimientos antivacunas, se han establecido estrategias de priorización en la vacunación, identificando dos segmentos: aquellas personas que desempeñan una labor esencial en el mantenimiento de la sociedad y en la lucha contra la pandemia y aquellas personas con mayor vulnerabilidad clínica. En una segunda fase, se priorizaría a las personas con mayor exposición por motivos sociales (grupo de individuos con mayor vulnerabilidad social) y personas que podrían desempeñar un papel importante en la diseminación del virus (jóvenes y adolescentes con actividad académica grupal, especialmente). En una tercera fase se podría abordar la generalización de la vacuna a toda la población<sup>20</sup>. La desinformación sobre los efectos secundarios de las vacunas ha generado alarma en la población, cuando conocemos que los beneficios de la vacunación superan ampliamente a sus riesgos.

Otro aspecto de la investigación actual es el coste de oportunidad de los ensayos clínicos por el que si un paciente entra a formar parte de un ensayo clínico con un fármaco experimental para el tratamiento del SARS-CoV-2, no puede, a su vez, solicitar el mismo tratamiento por uso compasivo, con lo que formar parte de un ensayo clínico, donde el fármaco experimental se compara con placebo, puede limitar el acceso a tratamientos de los pacientes, pero la investigación en humanos exige rigurosidad para beneficiar a la mayoría.

No se nos ha tenido en cuenta en la alianza europea para desarrollar la vacuna porque no tenemos infraestructuras para hacer vacunas. Nuestro sistema sanitario, «el mejor del mundo...», ha mostrado sus carencias y heridas. Va siendo hora de hacer una reflexión profunda y aprovechar lo que nos ha mostrado esta pandemia: hacer autocrítica y establecer líneas claras de resurgimiento del sistema sanitario español: cuidado, potenciación y fidelización de los profesionales sanitarios, desaparición de la politización de las instituciones sanitarias y que los gestores sean los mejores, que la transparencia sea la clave de las líneas estratégicas, que la inversión no se entienda como un gasto, sino como un ahorro a medio y corto plazo. En definitiva, lo que nos ha enseñado la crisis sanitaria es que los profesionales sanitarios tenemos la suficiente flexibilidad y compromiso para adaptarnos, pero necesitamos que nos den medios, motivación y tranquilidad.

## LA EUTANASIA EN ESPAÑA

El 18 de marzo de 2021 se aprobó en el Congreso de los Diputados la actual proposición de Ley de eutanasia, siendo la primera vez en España en la que esta se regula<sup>21</sup>. Esta proposición de Ley delimita el concepto de eutanasia «a aquella que se produce de manera activa y directa», excluyendo de la consideración como tal a la limitación del esfuerzo terapéutico o la sedación paliativa. Además, define el padecimiento grave, crónico e incapacitante como «aquella situación que hace referencia a una persona afectada por limitaciones que inciden directamente sobre su autonomía física y actividades de la vida diaria, de manera que no pueda valerse por sí misma, así como sobre su capacidad de expresión y relación, y que llevan asociado un sufrimiento físico o psíquico constante e intolerable para la misma, existiendo seguridad o gran probabilidad de que tales limitaciones vayan a persistir en el tiempo sin posibilidad de curación o mejoría apreciable. En ocasiones puede suponer la dependencia absoluta de apoyo tecnológico»; y la enfermedad incurable como «la que por su naturaleza origina sufrimientos físicos o psíquicos constantes e insostenibles sin posibilidad de alivio que la persona considere tolerable, con un pronóstico de vida limitado, en un contexto de fragilidad progresiva».

La prestación de ayuda para morir es: «la acción derivada de proporcionar los medios necesarios a una persona que cumple los requisitos previstos en esta Ley y que ha manifestado su deseo de morir. Dicha prestación se puede producir en dos modalidades: 1) la administración directa al paciente de una sustancia por parte del profesional sanitario competente y 2) la prescripción o suministro».

tro al paciente por parte del profesional sanitario de una sustancia, de manera que este se la pueda autoadministrar para causar su propia muerte».

En su artículo 4, la actual proposición de Ley regula que «La decisión de solicitar la prestación de ayuda para morir ha de ser una decisión autónoma, entendiéndose por tal aquella que está fundamentada en el conocimiento sobre su proceso médico, después de haber sido informada adecuadamente por el equipo sanitario responsable». Es decir, que reafirma la autonomía del paciente como principio fundamental. En su artículo 5 se recoge que «para poder recibir la prestación de ayuda para morir será necesario que la persona» cumpla, entre otros requisitos, el de «ser capaz y consciente en el momento de la solicitud» y «sufrir una enfermedad grave e incurable o un padecimiento grave, crónico e imposibilitante en los términos establecidos en esta Ley, certificada por el médico responsable». Muchas enfermedades neurodegenerativas cumplen estos criterios, y en países donde ya está legalizada la eutanasia, como Holanda y Bélgica, hasta un 23,3% de las solicitudes de eutanasia son por enfermedades neurológicas, lo que supuso el segundo grupo de enfermedades por las que se demandó la muerte médicamente asistida, siendo la primera el cáncer, con un 64,5% de las solicitudes<sup>22</sup>.

La actual proposición de Ley reconoce que «los profesionales sanitarios directamente implicados en la prestación de ayuda para morir podrán ejercer su derecho a la objeción de conciencia» y que esta «deberá manifestarse anticipadamente y por escrito»<sup>21</sup>.

La eutanasia en los pacientes con demencia implica ciertas dificultades si no está recogida en el documento de instrucciones previas, y puede suponer conflictos morales en los médicos responsables, por lo que se trata de una situación controvertida que, en muchas ocasiones, limita las decisiones a las fases precoces de la enfermedad<sup>23-25</sup>.

La Sociedad Española de Neurología, vía su Comité *ad-hoc* de Humanización del Final de la Vida, está creando un documento de posicionamiento ante esta ley, al igual que la Sociedad Española de Psiquiatría<sup>26</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Grupo de Trabajo de Bioética de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Recomendaciones éticas para la toma de decisiones en la situación excepcional de crisis o pandemia COVID-19 en las unidades de cuidados intensivos [Internet]. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias; 18/03/2020 [consultado: 11/06/2020]. Disponible en: [https://semicyuc.org/wp-content/uploads/2020/03/%C3%89tica\\_SEMICYUC-COVID-19.pdf](https://semicyuc.org/wp-content/uploads/2020/03/%C3%89tica_SEMICYUC-COVID-19.pdf)
- Kim SYH, Grady C. Ethics in the time of COVID: What remains the same and what is different. *Neurology*. 2020;94(23):1007-8.
- Comité de Bioética de España. Informe del Comité de Bioética de España sobre los aspectos bioéticos de la priorización de recursos sanitarios en el contexto de la crisis del coronavirus [Internet]. Comité de Bioética de España; 25/03/2020 [consultado: 12/06/2020]. Disponible en: <http://assets.comitedebioetica.es/files/documentacion/Informe%20CBE-%20Priorizacion%20de%20recursos%20sanitarios-coronavirus%20CBE.pdf>
- Informe del Ministerio de Sanidad sobre los aspectos éticos en situaciones de pandemia: El SARS-CoV-2 [Internet]. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de España [consultado: 12/06/2020]. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/AspectosEticos\\_en\\_situaciones\\_de\\_pandemia.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/AspectosEticos_en_situaciones_de_pandemia.pdf)
- Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. Early experience and forecast during an emergency response. *JAMA*. 2020;323(16):1545-6.
- Herreros B, Gella P, Real de Asua D. Triage during the COVID-19 epidemic in Spain: better and worse ethical arguments. *J Med Ethics*. 2020;46(7):455-8.
- Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A, et al. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(21):2049-55.
- Informe de la Comisión Central de Deontología del CGCOM sobre la Telemedicina [Internet]. España: Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos [consultado: 12/06/2020]. Disponible en: [https://www.cgcom.es/sites/default/files/u183/np\\_informe\\_ccd\\_telemedicina\\_10\\_06\\_2020.pdf](https://www.cgcom.es/sites/default/files/u183/np_informe_ccd_telemedicina_10_06_2020.pdf)
- Cash R, Patel V. Has COVID-19 subverted global health? *Lancet*. 2020;395(10238):1687-8.
- Comunicado Asociación Humanizando la Justicia en defensa del personal sanitario [Internet]. Humanizando la Justicia [consultado: 13/06/2020]. Disponible en: <https://humanizandolajusticia.com/comunicado-asociacion-humanizando-la-justicia-en-defensa-del-personal-sanitario/>
- Pellegrino ED. Altruism, self-interest, and medical ethics. *JAMA*. 1987;258(14):1939-40.
- Nuevos retos para la profesión médica: una aportación al debate social. Reflexiones a raíz del II Congreso de la Profesión Médica [Internet]. Organización Médica Colegial de España [consultado: 12/06/2020]. Disponible en: [http://www.aeds.org/img/aeds/files/documents\\_informacion/71/libro\\_congreso.pdf](http://www.aeds.org/img/aeds/files/documents_informacion/71/libro_congreso.pdf)
- Informe sobre salarios de los médicos españoles [Internet]. Medscape Edición en español [consultado: 12/06/2020]. Disponible en: <https://espanol.medscape.com/diapositivas/59000086>
- Lara JP, Compañ A, Vargas-Núñez JA, Cardellach F, Fernández-González S, López-Muñiz A, et al. en representación de la Conferencia Nacional de Decanos de Facultades de Medicina de España. Predicted change in the number of permanent medical teachers from 2017 to 2026. The training of future physicians in critical condition. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2019;219(2):84-9.
- Mehra MR, Desai SS, Ruscitzka F, Patel AN. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. 2020;S0140-6736(20)31180-6. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6. Online ahead of print. Retraction of Publication. *Lancet*. 2020;395(10240):1820.
- Desai SS, Shortell CK. Conflicts of interest for medical publishers and editors: Protecting the integrity of scientific scholarship. *J Vasc Surg*. 2011;54(3 Suppl):59S-63S.
- Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):e102.
- Begel S, Bertomeu MJ. Medicaments essencials, patents i llicències obligatòries: Doha no és la resposta. *Enrahonar*. 2020;65:75-84.
- Kavanagh MM, Erondou NA, Tomori O, Dzau VJ, Okiro EA, Maleche A, et al. Access to lifesaving medical resources for African countries: COVID-19 testing and response, ethics, and politics. *Lancet*. 2020;395(10238):1735-8.
- Cruz Piqueras M, Hortal Carmona J, Padilla J. «A poc a poc i bona lletra». Una anàlisi ètica de la vacuna contra la covid-19: fabricació, distribució i reticència. *Enrahonar*. 2020;65:57-73.
- Ley Orgánica 3/2021, de 24 de marzo, de regulación de la eutanasia [Internet]. España: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado [consultado: 04/04/2021]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/lo/2021/03/24/3>
- Simón Lorda P, Barrio Cantalejo IM. La eutanasia en Bélgica. *Rev Esp Salud Publica*. 2012;86(1):5-19.
- Mangino DR, Nicolini ME, De Vries RG, Kim SYH. Euthanasia and assisted suicide of persons with dementia in the Netherlands. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020;28(4):466-77.
- Dierickx S, Deliens L, Cohen J, Chambaere K. Euthanasia for people with psychiatric disorders or dementia in Belgium: analysis of officially reported cases. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):203.
- de Beaufort ID, van de Vathorst S. Dementia and assisted suicide and euthanasia. *J Neurol*. 2016;263(7):1463-7.
- Eutanasia y enfermedad mental. Posicionamiento de la Sociedad Española de Psiquiatría sobre la "Proposición de Ley orgánica sobre la regulación de la eutanasia" [Internet]. Sociedad Española de Psiquiatría [consultado: 04/04/2021]. [http://www.sepsi.org/file/Grupos%20de%20trabajo/SEP-Posicionamiento%20Eutanasia%20y%20enfermedad%20mental-2021-02-03\(1\).pdf](http://www.sepsi.org/file/Grupos%20de%20trabajo/SEP-Posicionamiento%20Eutanasia%20y%20enfermedad%20mental-2021-02-03(1).pdf)

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** ZINOSAL 12,5 mg comprimidos recubiertos con película E.F.G.2. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido recubierto con película contiene 12,5 mg de tianeptina sódica. Este medicamento contiene 91,90 mg de manitol. Este medicamento contiene 0,64 mg (0,0275 mmoles) de sodio. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. 3. **FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido recubierto con película, amarillo claro, redondo, biconvexo, de 7 mm de diámetro. 4. **DATOS CLÍNICOS:** 4.1. **Indicaciones terapéuticas.** Zinosal está indicado en el tratamiento de la depresión mayor en adultos. 4.2. **Posología y forma de administración.** Posología. **Adultos:** La dosis recomendada es de 12,5 mg 3 veces al día (desayuno, almuerzo y cena). **Poblaciones especiales:** No es necesaria la modificación de la dosis en los pacientes con dependencia del alcohol con o sin cirrosis. En los pacientes mayores de 70 años y con insuficiencia renal, la dosis deberá reducirse a 2 comprimidos al día. **Población pediátrica:** No se han evaluado la eficacia y la seguridad en personas menores de 18 años. **Forma de administración:** El comprimido debe tomarse antes de las comidas. 4.3. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a la tianeptina sódica o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Administración simultánea con IMAO no selectivos. Se requiere un intervalo de dos semanas entre el tratamiento IMAO y el tratamiento con tianeptina. Se requiere un intervalo de 24 horas sólo cuando tianeptina se sustituye con un IMAO. 4.4. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Población pediátrica:** La tianeptina no debe utilizarse en el tratamiento de los niños y adolescentes menores de 18 años. En los ensayos clínicos, se observaron conductas relacionadas con el suicidio (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (principalmente agresividad, comportamiento confrontativo e ira) con mayor frecuencia en los niños y adolescentes tratados con antidepresivos que en los que recibieron placebo. No obstante, si basándose en una necesidad clínica, se toma la decisión de tratar, el paciente deberá ser vigilado estrechamente para detectar la aparición de síntomas relacionados con el suicidio. Además, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes sobre el crecimiento, la maduración y el desarrollo cognitivo y conductual. **Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:** La depresión se asocia a un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Puede que la mejoría no aparezca en las primeras semanas de tratamiento o más, por lo que se vigilará estrechamente a los pacientes hasta que hayan mejorado. Según la experiencia clínica, el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de la recuperación. Los pacientes con antecedentes de conducta suicida o que manifiesten un grado significativo de tendencias suicidas antes del inicio del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo que deberán vigilarse estrechamente durante el tratamiento. Un metaanálisis de estudios clínicos de antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos reveló un mayor riesgo (en comparación con placebo) de conducta suicida en los pacientes menores de 25 años que utilizaban antidepresivos. Durante el tratamiento, sobre todo al comienzo y tras la modificación de la dosis, es preciso vigilar estrechamente a los pacientes, en especial a aquellos con riesgo alto. Deberá advertirse a los pacientes (y a sus cuidadores) de la necesidad de vigilar la aparición de signos de empeoramiento clínico, conducta o ideas suicidas y cambios inusuales de comportamiento, así como de la necesidad de ponerse en contacto inmediatamente con el médico si aparecen estos síntomas. Es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con riesgo de suicidio, especialmente al comienzo del tratamiento. Si se necesita anestesia general, tendrá que informarse al anestesiista sobre el uso de tianeptina y deberá suspenderse el tratamiento 24 o 48 horas antes de la intervención. En caso de urgencia, la operación podrá llevarse a cabo sin período de lavado intermedio y se instaurará vigilancia perioperatoria. Como ocurre con todos los psicofármacos, el producto no debe suspenderse de forma brusca. La dosis tiene que reducirse gradualmente durante un periodo de 7 a 14 días. No está recomendado el consumo de alcohol durante el tratamiento. En caso de antecedentes de alcoholismo o drogodependencia, debe tenerse especial precaución para evitar el aumento de la dosis. Tianeptina debe usarse con precaución en pacientes con un historial de manía. Se interrumpirá el tratamiento con tianeptina si el paciente entrase en fase de manía. No deben superarse las dosis recomendadas. **Abuso/dependencia y síndrome de abstinencia:** Si hay antecedentes de drogodependencia o alcoholismo, debe mantenerse al paciente bajo estrecha vigilancia para evitar que incremente las dosis. Después de interrumpir el tratamiento con tianeptina, se han observado síntomas de abstinencia en algunos pacientes. Se han descrito las reacciones siguientes: ansiedad, mialgias, dolor abdominal, insomnio y artralgias. Cuando se inicie el tratamiento, hay que informar al paciente del riesgo de síndrome de abstinencia asociado a la interrupción. Al interrumpir el tratamiento, la dosis debe reducirse gradualmente, a lo largo de un periodo de 7 a 14 días, para reducir el riesgo de reacciones de abstinencia (ver sección 4.2). **Hiponatremia:** Con el uso de tianeptina se ha descrito hiponatremia, probablemente causada por un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). La mayoría de los casos se registraron en pacientes ancianos, muchos de los cuales tenían antecedentes recientes de alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico o afecciones que los predisponían a padecerlas. Se aconseja precaución si el paciente presenta mayor riesgo de hiponatremia, como es el caso de los pacientes ancianos, cirróticos o deshidratados, así como los que siguen tratamiento diurético. En caso de insuficiencia renal, se considerará la posibilidad de reducir la dosis (ver el punto 4.2). 4.5. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** **Combinaciones no recomendadas:** El uso concomitante de IMAO y tianeptina está contraindicado, pues aumenta el riesgo de colapso circulatorio, hipertensión paroxística, hipotermia, convulsiones y muerte. Teniendo en cuenta las interacciones graves y, en ocasiones, mortales entre los IMAO y otros antidepresivos, se requiere un intervalo de dos semanas entre el tratamiento IMAO y el tratamiento con tianeptina. Se requiere un intervalo de 24 horas sólo cuando la tianeptina se sustituye con un IMAO. **Depresores del SNC:** Tianeptina debe usarse con precaución con otros depresores del SNC. **Alcohol:** No es aconsejable la combinación con alcohol. **Mianserina:** debido al efecto antagonista observado en modelos animales. 4.6. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Embarazo:** No hay datos suficientes relativos al uso de tianeptina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes para determinar los efectos sobre el embarazo y el desarrollo embrionario/fetal. Se desconoce el posible riesgo para el ser humano. Zinosal no debe utilizarse durante el embarazo. **Lactancia:** Dado que no se han realizado estudios específicos con tianeptina y que los antidepresivos tricíclicos se excretan en la leche humana, no se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento. 4.7. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Zinosal puede producir sedación, mareos. Por consiguiente, se debe indicar a los pacientes que si experimentan sedación o mareos, debe evitar la realización de tareas potencialmente peligrosas, como conducir o utilizar máquinas. 4.8. **Reacciones adversas.** Se han observado las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con tianeptina.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes: Anorexia. Frecuencia no conocida: Hiponatremia.
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes: Pesadillas. Raras: Abuso y dependencia de sustancias, sobre todo en pacientes menores de 50 años con antecedentes de abuso de drogas o alcohol. Frecuencia no conocida: Se han notificado casos de ideación suicida y conductas suicidas durante el tratamiento con tianeptina o poco después de la retirada del tratamiento (ver sección 4.4). Estado confusional, alucinaciones.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: Insomnio, somnolencia, mareo, cefalea, desmayo, temblor. Frecuencia no conocida: Síntomas extrapiramidales, Discinesia.
Trastornos oculares	Frecuentes: Alteración de la visión.
Trastornos cardíacos	Frecuentes: Taquicardia, palpitaciones, extrasístoles, dolor precordial (dolor torácico).
Trastornos vasculares	Frecuentes: Sofocos.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: Disnea.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: Sequedad de boca, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea, flatulencia, pirosis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes: exantema maculopapuloso o eritematoso, prurito, urticaria. Frecuencia no conocida: Acné, Dermatitis ampollosa, en casos excepcionales.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: Dolor de espalda, mialgias.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: Astenia, sensación de nudo en la garganta.
Afecciones hepatobiliares	Frecuencia no conocida: Aumento de las enzimas hepáticas. Hepatitis que pueden en casos excepcionales, ser graves.

Se clasifican atendiendo a su frecuencia. Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $\geq 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La intensidad y la frecuencia de la mayoría de los efectos adversos disminuyen con la duración del tratamiento y, por lo general, no precisan la interrupción del tratamiento. En la mayoría de los casos, puede ser difícil diferenciar los efectos adversos de la tianeptina de los síntomas somáticos habituales de los pacientes depresivos. **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 las 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.** **Núcleo del comprimido:** Manitol (E421), Almidón de maíz, Hidroxipropilcelulosa (E463), Estearato de magnesio. **Cubierta pelicular:** Metilhidroxipropilcelulosa (E464), Celulosa microcristalina (E460), Ácido esteárico (E570), Copolímero de ácido metacrílico, Talco (E553b), Dióxido de titanio (E171), Trietilcitrato (E1505), Sílice coloidal anhidra, Bicarbonato de sodio (E500ii), Óxido de hierro amarillo (E172), Laurilsulfato de sodio. 6.2. **Incompatibilidades.** No procede. 6.3. **Periodo de validez.** 36 meses. 6.4. **Precauciones especiales de conservación.** Blisters de PVC/PVdC/aluminio: No conservar a temperatura superior a 25°C. Blisters de aluminio/aluminio: no requieren condiciones especiales de conservación. 6.5. **Naturaleza y contenido del envase.** Blisters de PVC/PVdC/aluminio Blisters de aluminio/aluminio Tamaños de los envases: 30 comprimidos recubiertos con película 90 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. 6.6. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La eliminación del producto 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:** 78980. 9. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Agosto 2019. 10. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Septiembre 2019. 11. **PRESENTACIÓN Y PRECIO:** ZINOSAL 12,5 mg comprimidos recubiertos con película E.F.G. – 90 comprimidos: PVP 21,62 €; PVP IVA 22,48 €. 12. **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Reembolsado por el SNS.

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** Nabila 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG. Nabila 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Nabila 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG. Cada comprimido recubierto con película contiene 10 mg de hidrocloreto de memantina, que equivalen a 8,31 mg de memantina. Nabila 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG. Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de hidrocloreto 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. Nabila 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. Nabila 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG: comprimidos recubiertos con película de color rosa o 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. Nabila 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 Nabila 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. Nabila 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 antiespasmódicos, 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 fenitoina. • Otros principios activos, como cimetidina, ranitidina, proclonidina, 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 de 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). 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](http://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 diplopía y agitación). El paciente recibió tratamiento sintomático y plasmátesis, 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; Croscarmelosa 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:** Nabila 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: se acondiciona en blísters PVC+PCTFE+PVC Aluminio en envases con 112 comprimidos. Nabila 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 Miralcampo 7. Polígono Industrial Miralcampo. 19200 Azuqueca de Henares (Guadalajara) España. **8. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Nabila 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 79.079. Nabila 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:** Nabila 10 mg comprimidos EFG - 112 comprimidos: PVP 138,65 €; PVP IVA: 144,20€. Nabila 20 mg comprimidos EFG - 56 comprimidos: PVP 138,65 €; PVP IVA 144,20 €. **12. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsado por el SNS. Diagnóstico hospitalario. Cupón precinto con visado de inspección.

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 Reacciones psicóticas <sup>1</sup> <sup>2</sup>
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
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes Frecuencia no conocida	Pruebas de función hepáticas elevadas Hepatitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes Poco frecuentes	Cefalea Fatiga

<sup>1</sup>Las alucinaciones se han observado principalmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave.

<sup>2</sup>Se han notificado casos aislados en la experiencia post-comercialización.

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. NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Nabila 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 79.079. Nabila 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:** Nabila 10 mg comprimidos EFG - 112 comprimidos: PVP 138,65 €; PVP IVA: 144,20€. Nabila 20 mg comprimidos EFG - 56 comprimidos: PVP 138,65 €; PVP IVA 144,20 €. **12. RÉGIMEN 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 hidrocloreuro, 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 Nabila a pacientes con insuficiencia hepática grave. **Población pediátrica:** No se dispone de datos. **Forma de administración:** Nabila 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 trasvasar la dosis a una cuchara 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 presentan 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 a 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 interaccionen 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 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 filopila 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](http://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. **4.9. Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. **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 cristalizabile (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 topotecho 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:** Nabila 10 mg/ml solución oral EFG: 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:** NABILA 10 mg/ml solución oral EFG, frasco de 100 ml. PPV (IVA)= 129,26€. **12. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsado por el SNS. Diagnóstico hospitalario. Cupón precinto con visado de inspección.

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 Reacciones psicóticas
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
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes Frecuencia no conocida	Pruebas de función hepáticas elevadas Hepatitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes Poco frecuentes	Cefalea Fatiga

<sup>1</sup>Las alucinaciones se han observado principalmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave.

<sup>2</sup>Se han notificado casos aislados en la experiencia post-comercialización.

**conservación:** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase:** Botella: vidrio topotecho 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:** Nabila 10 mg/ml solución oral EFG: 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:** NABILA 10 mg/ml solución oral EFG, frasco de 100 ml. PPV (IVA)= 129,26€. **12. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsado por el SNS. Diagnóstico hospitalario. Cupón precinto con visado de inspección.

**BIBLIOGRAFÍA:** **1.** Ficha técnica Nabila 10 y 20 mg comprimidos recubiertos. <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html> (fecha de acceso: junio 2021). **2.** Ficha técnica Nabila Solución Oral: Ficha técnica Nabila 10 mg/ml solución oral. [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83051/FT\\_83051.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83051/FT_83051.html) (fecha de acceso: junio 2021). **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. **4.** Reisberg B et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333-41. **5.** Molinuevo J. Memantina: el valor de la terapia combinada. *Rev Neurol* 2011; 52 (2): 95-100.