

Dirección

David Ezpeleta

Colaboradores de este número

Jaime Algorta
David Ezpeleta
Gemma Lafuente Gómez
Alba López-Bravo
María S. Manzano Palomo
Carmen Terrón



Editorial

- Prevención del deterioro cognitivo leve
y la demencia: estamos a tiempo** 77
David Ezpeleta

Artículos de revisión

- Trastornos del sistema nervioso autónomo II:
pruebas de función autonómica y tratamiento** 79
Alba López-Bravo

- Prevención de la demencia:
beneficios de la actividad física** 85
Carmen Terrón y María S. Manzano Palomo

- Prevención de la demencia:
papel de la nutrición y los factores
de riesgo vascular** 98
María S. Manzano Palomo y Carmen Terrón

- Rizatriptán: nuevos retos para un viejo amigo** 106
Jaime Algorta y David Ezpeleta

Neurohumanidades

- Los dibujos animados como vehículo
docente en neurología** 112
Gemma Lafuente Gómez



PELÍCULA BUCODISPERSABLE
nueva
formulación
galénica
ADMINISTRACIÓN ORAL



rizaport[®]
rizatriptán
10 mg películas bucodispersables EFG

La
PELÍCULA
que dará
color a tu vida.

La innovadora **película fina mucoadhesiva de Rizaport[®]** permite la administración **rápida y eficaz de rizatriptán¹⁻⁵**



Liberación óptima en la boca¹.

No es preciso tomarlo con **agua**⁵.

No requiere condiciones especiales de conservación⁵.

En **sobres individuales** a prueba de niños⁵.

 **Exeltis**
Rethinking healthcare



Memantina

Nabila

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

- **Nabila** está indicada en el tratamiento de pacientes con **enfermedad de Alzheimer de moderada a grave**.¹⁻³
- Ha demostrado ser **eficaz** en la **prevención del empeoramiento clínico** y en la **prevención de la aparición de síntomas conductuales**.⁴
- Ha demostrado una **mejora estadísticamente significativa** frente a placebo en las **áreas global, cognitiva y funcional**.¹⁻³
- Es **bien tolerada** en pacientes con enfermedad de Alzheimer (moderada a grave).^{*1,2,5}

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.

NABI-ANUN-0122 (diciembre 2021)

 **Exeltis**
Rethinking healthcare

Dirección

David Ezpeleta

Hospital Universitario Quirónsalud Madrid

Consejo editorial

Miquel Aguilar

Terrassa

Román Alberca

Sevilla

Celso Arango

Madrid

Manolo Arias

Santiago de
Compostela

Rafael Arroyo

Madrid

Antonio Barceló

Palma de Mallorca

Pedro Bermejo

Madrid

Enrique Botia Paniagua

Alcázar de San Juan

Cristóbal Carnero

Granada

Javier Carod Artal

Inverness, UK

Jaume Coll Cantí

Barcelona

María Luz Cuadrado

Madrid

Javier DeFelipe

Madrid

Samuel Díaz Insa

Valencia

Elena Erro

Pamplona

César

Fernández-de-las-Peñas
Alcorcón

**Santiago Giménez
Roldán**

Madrid

Arturo Goicoechea

Vitoria

Lidia Gómez Vicente

Madrid

Jordi González

Menacho

Reus

Ángel Guerrero

Valladolid

Guillermo Lahera

Alcalá de Henares

Carlos López de Silanes

Madrid

José Maestre

Granada

Antonio Martínez Salio

Madrid

Eduardo Martínez Vila

Pamplona

José Masdeu

Houston

Albert Molins

Girona

Jordi Montero Homs

L'Hospitalet de Llobregat

Julio Montes Santiago

Vigo

Ángela Ollero

Ronda

Javier Pardo

Madrid

Juan Antonio Pareja

Alcorcón

Jesús Porta

Madrid

Joan Prat

L'Hospitalet de Llobregat

Alberto Rábano

Madrid

José M.^a Ramírez Moreno

Badajoz

Íñigo Rojas Marcos

Sevilla

Alex Rovira

Barcelona

Juan José Ruiz Ezquerro

Zamora

Tomás Segura

Albacete

Pedro Serrano

Málaga

César Tabernero

Segovia

Feliu Titus

Barcelona

María Teresa Tuñón

Pamplona

Martín L. Vargas

Segovia

Alberto Villarejo

Madrid

César Viteri

Pamplona

Juan José Zarranz

Bilbao





PERMANYER

www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro



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

© 2021 P. Permanyer

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



www.permanyer.com

ISSN: 1577-8843

Dep. Legal: B-27.045-2001

Ref.: 6956AM211

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 9015-2243492/2021 – 22/12/2021

Kranion es una revista *open access* con licencia *Creative Commons*.

Las opiniones, resultados y conclusiones son las de los autores.

El editor y la editorial no son responsables de los contenidos publicados en la revista. 1577-8843 / © 2021 Permanyer.

Publicación *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Prevención del deterioro cognitivo leve y la demencia: estamos a tiempo

Prevention of mild cognitive impairment and dementia: We still have time

David Ezpeleta

Servicio de Neurología,
Hospital Universitario Quirónsalud Madrid, Madrid

«Si pudiésemos dar a cada individuo la cantidad adecuada de nutrición y ejercicio, ni muy poco ni demasiado, habríamos encontrado el camino más seguro hacia la salud».
Hipócrates de Cos (460 a.C. - 370 a.C.)

La demencia es un problema de salud pública creciente que afecta a alrededor de 50 millones de personas en todo el mundo. Hay casi 10 millones de casos nuevos cada año y se prevé que esta cifra se triplique en 2050¹. Actualmente, unas 800.000 personas padecen enfermedad de Alzheimer (EA) en España, cada año se diagnostican unos 40.000 nuevos casos y su coste supone el 1,5% del producto interior bruto nacional². El peso que tienen 12 factores de riesgo modificables supone un 40% de los casos. En una situación ideal, podríamos retrasar o prevenir el 40% de las demencias interviniendo precozmente en dichos factores³.

Las proyecciones de incidencia y prevalencia de EA y otras demencias auguran un medio plazo que supondrá un reto a todos los niveles. Al paulatino aumento de personas con demencia se añade el deterioro cognitivo ligero (DCL), motivo de consulta de frecuencia creciente en el ámbito especializado. La posibilidad de hacer un diagnóstico precoz y específico mediante biomarcadores de neuroimagen molecular, líquido cefalorraquídeo, sangre periférica e incluso biomarcadores digitales abre la puerta al tratamiento precoz. Sin embargo, mientras no se disponga de tratamientos realmente eficaces y sostenibles en el tiempo por los sistemas de salud tendremos un problema añadido de doble vertiente. Por un lado, habrá que dotar a los neurólogos subespecializados en conducta, DCL, EA y otras demencias de los espacios físicos, medios diagnósticos y terapéuticos, así como de los recursos humanos necesarios, algo que hoy por hoy solo se aguanta sobre el papel. Por otro lado, surgen numerosas cuestiones de índole ética, legal y práctica. Los horizontes 2023 y 2025 de los Planes de Acción frente a la EA y otras demencias del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social del Gobierno de España y la Organización Mundial de la Salud (OMS), respectivamente, son un buen comienzo, pero los plazos deben ampliarse y, sobre todo, las intenciones y compromisos que ambos documentos recogen hay que ponerlos en práctica sin dilación^{4,5}.

Siendo cierto que el diagnóstico precoz y sobre todo específico es algo actualmente posible en fases prodrómicas e incluso preclínicas, un hito perseguido durante décadas y deseado por todos, deberíamos ofrecer una contrapartida terapéutica. Formar parte de una cohorte, entrar en un ensayo clínico o hacer recomendaciones relacionadas con el estilo de vida y los factores de riesgo vascular no parece ser suficiente. Los problemas ético-legales del diagnóstico

Autor de correspondencia:

David Ezpeleta

E-mail: neuroezpeleta@gmail.com

Fecha de recepción: 20-11-2021

Fecha de aceptación: 29-11-2021

DOI: 10.24875/KRANION.M21000011

Disponible en internet: 24-12-2021

Kranion. 2021;16:77-8

www.kranion.es

predictivo preclínico y prodrómico fueron analizados en detalle por Gil-Navarro en un reciente número de esta revista⁶. A juicio de esta autora, que compartimos, la posible estigmatización, aislamiento, despido laboral, abuso económico o discriminación en el acceso a recursos adquiere matices diferentes para la persona en riesgo, su familia y los profesionales sanitarios, legisladores y poderes públicos. El diagnóstico predictivo debe dotarse de un marco ético-legal que permita un adecuado seguimiento de la pérdida de la capacidad cognitiva en la realización de las actividades cotidianas, preservando la autonomía de las personas y su derecho a la confidencialidad ante las consecuencias de una EA todavía en sus albores⁶.

Así las cosas, a la espera de terapias que modifiquen de forma franca y clínicamente significativa el curso natural de estas enfermedades, y mientras se dimensiona y dota de todos los recursos necesarios a los sistemas de salud en tiempo y forma, la prevención entra en escena y cobra protagonismo. No se trata de la opción de la derrota, el consuelo y comodín del mientras tanto, el algo hay que hacer. Es, seguramente, la clave para que tales objetivos sean posibles y sostenibles en el tiempo.

Las directrices de la OMS para la reducción del riesgo de deterioro cognitivo y demencia, publicadas en 2019, establecen las siguientes intervenciones y estrategias terapéuticas, cada una con su calidad de la evidencia y fuerza de la recomendación: actividad física regular, abandono del consumo de tabaco, intervenciones nutricionales, intervenciones relacionadas con el consumo nocivo de alcohol, intervenciones relacionadas con la capacidad cognitiva, actividad social, control de la obesidad y tratamiento de la hipertensión, diabetes, dislipidemia, depresión y pérdida de audición¹. Hipócrates, hace 24 siglos, adelantó los factores de riesgo más importantes por sus contrarios: «la cantidad adecuada de nutrición y ejercicio, ni muy poco ni demasiado». Si bien se ha estimado el peso de cada factor de riesgo modificable en el desarrollo de demencia, los estudios de intervenciones aisladas, salvo el ejercicio⁷⁻⁹, no han reflejado un beneficio equiparable. Por ello, la estrategia actual es la prevención multimodal, tanto en el ámbito de los ensayos clínicos como en su puesta en práctica mientras se esperan resultados, que pueden tardar en llegar debido a la complejidad de este tipo de estudios. Todos estos aspectos se tratan con detalle en las sobresalientes y generosas revisiones de este número de la revista que, al alimón, publican las doctoras Manzano y Terrón.

La prevención del DCL y las demencias lo es también de las enfermedades vasculares y del cáncer, pues comparan muchos factores de riesgo. Nunca es tarde para mejorar el estado de salud de las personas, pero el objetivo primero y último de toda estrategia preventiva es evitar que las cosas sucedan. Sin embargo, las intervenciones preventivas, a muy largo plazo y de ámbito poblacional, son mucho más complejas de llevar a cabo con éxito que el tratamiento de la enfermedad diana. Los humanos somos animales de costumbres y, pasados unos años, la resistencia a los cambios de hábitos es creciente. Hay que comenzar durante la infancia y la adolescencia, no queda otra.

Hace unos meses tuvimos la inmensa fortuna de colaborar en un proyecto docente extraordinario, disruptivo y singular: un musical creado, guionizado y ejecutado por los alumnos de educación secundaria obligatoria (ESO) de una ikastola de Pamplona. El protagonista es un payaso que sufre Alzheimer. La propuesta, avalada por la Sociedad Española de Neurología¹⁰, se representó en grandes salas de conciertos, centros educativos y centros de mayores. Además, se prepararon unidades didácticas sobre conocer, identificar, prevenir y actuar en relación con la EA y, por extensión, otras demencias, en todos los casos adaptadas a los diferentes niveles educativos de infantil, primaria y ESO. Dedicaremos un trabajo a explicar en detalle este milagro en un próximo número de la revista.

Toda manipulación social (en nuestro caso, intervención poblacional virtuosa) que se precie necesita como mínimo de una generación. La prevención de las principales enfermedades en general, y de las demencias en particular, justifica *per se* la implantación de una asignatura escolar obligatoria. No se nos ocurre mejor forma para, aun llegando tarde, llegar a tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (WHO). Risk reduction of cognitive decline and dementia. WHO Guidelines [Internet]. World Health Organization; 2019 [consultado: 25 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312180/9789241550543-eng.pdf>
2. 21 de septiembre: Día Mundial de la Enfermedad de Alzheimer. El 35% de los casos de Alzheimer se pueden atribuir a nueve factores de riesgo modificables [Internet]. Sociedad Española de Neurología [consultado: 25 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link280.pdf>
3. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020; 396(10248):413-46.
4. Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias (2019-2023) [Internet]. Gobierno de España, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019 [consultado: 26 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan_Integral_Alzheimer_Octubre_2019.pdf
5. Global action plan on the public health response to dementia 2017-2025 [Internet]. World Health Organization; 2017 [consultado: 26 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241513487>
6. Gil-Navarro S. Indicaciones y consideraciones éticocolegales en el uso de biomarcadores en demencias neurodegenerativas. *Kranion*. 2020;17:129-35.
7. Müller S, Preische O, Sohrabi HR, Gräber S, Jucker M, Ringman JM, et al. Relationship between physical activity, cognition, and Alzheimer pathology in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2018;14(11):1427-37.
8. Hörder H, Johansson L, Guo X, Grimby G, Kern S, Östling S, et al. Midlife cardiovascular fitness and dementia. *Neurology*. 2018;90(15):e1298-305.
9. González García MN. Ejercicio, cerebro y enfermedades neurológicas. *Kranion*. 2019;14:136-41.
10. Musical Ximur, dedicado a la enfermedad de Alzheimer [Internet]. Sociedad Española de Neurología; 2021 [consultado: 26 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.sen.es/noticias-y-actividades/otras-convocatorias-y-actividades/2889-musical-ximur-dedicado-a-la-enfermedad-de-alzheimer>. Con acceso el 26 de noviembre de 2021.



Trastornos del sistema nervioso autónomo II: pruebas de función autonómica y tratamiento

Autonomic nervous system disorders II: Autonomic function tests and treatment

Alba López-Bravo^{1,2}

¹Sección de Neurología, Hospital Reina Sofía, Tudela, Navarra;

²Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza

Resumen

El sistema nervioso autónomo (SNA) es una red neuronal compleja que controla diferentes órganos y sistemas. Su evaluación incluye una historia detallada de las funciones autonómicas, examen clínico y pruebas autonómicas. En el pasado, las pruebas de función autonómica no estaban disponibles o eran invasivas. Sin embargo, los avances en la tecnología han mejorado la accesibilidad y disponibilidad de pruebas cuantitativas, no invasivas y reproducibles. No existe un único test para la evaluación de la función autonómica, por lo que se recomienda utilizar una combinación de pruebas que incluyan, entre otras, la evaluación de la función cardiovascular parasimpática y simpática y la función sudomotora. La interpretación de los estudios del SNA es compleja, ya que existe una gran variabilidad interindividual y diferentes factores externos e internos pueden interferir en los resultados. Por ello, se debe llevar a cabo una adecuada preparación del paciente y se requiere una estricta estandarización del procedimiento, utilizando valores y algoritmos predeterminados.

Palabras clave: Función autonómica. Sistema nervioso autónomo. Sistema nervioso simpático. Sistema nervioso parasimpático.

Abstract

The autonomic nervous system (ANS) is a complex neural network that controls several organs and systems. Its assessment includes a detailed history of autonomic functions, clinical examination, and autonomic tests. In the past, methods for ANS evaluation were not available or were invasive. Advances in technology have improved the accessibility and availability of quantitative, non-invasive, and reproducible tests. There is no single test for the evaluation of autonomic function, for this, it is recommended to use a combination of tests that include the evaluation of parasympathetic and sympathetic cardiovascular function and sudomotor function. The interpretation of the test results is often difficult due to the complexity of the individual reflex arcs and the fact that many external and internal disturbances can influence the test results. This requires strict standardization of patient preparation, test procedures and evaluation using standard values and test algorithms created for all laboratories.

Keywords: Autonomic function testing. Autonomic nervous system. Sympathetic nervous system. Parasympathetic nervous system.

Autor de correspondencia:

Alba López-Bravo

E-mail: alba.lopez.bravo@gmail.com

Fecha de recepción: 29-10-2021

Fecha de aceptación: 07-11-2021

DOI: 10.24875/KRANION.M21000007

Disponible en internet: 24-12-2021

Kranion. 2021;16:79-84

www.kranion.es

INTRODUCCIÓN

El sistema nervioso autónomo (SNA) está constituido por el sistema nervioso simpático, el sistema nervioso parasimpático y el sistema nervioso entérico. El SNA constituye una parte importante del sistema nervioso y regula funciones tan importantes como: presión arterial (PA), frecuencia cardíaca (FC), termorregulación, respiración, y sistemas gastrointestinal, urogenital y pupilar.

Las manifestaciones clínicas del SNA son diversas y por ello es necesaria una evaluación clínica de amplio alcance. Las pruebas de función autonómica son una extensión de la historia clínica y del examen físico y deben ser efectuadas por un médico experto que interprete de forma conjunta los hallazgos encontrados. Pese a que la mayoría de ellas son fáciles de realizar, su interpretación es compleja y diferentes factores externos e internos pueden interferir en los resultados. Por ello, se requiere una estricta estandarización del procedimiento, utilizando valores y algoritmos predeterminados y se debe llevar a cabo una adecuada preparación del paciente antes de su realización (Tabla 1).

El compromiso del SNA puede presentarse en enfermedades del sistema nervioso central, del sistema nervioso periférico y en patologías primarias del SNA. En otros casos, la afectación del SNA puede ser funcional, sin evidencia de una lesión estructural de las vías autonómicas. Las principales indicaciones clínicas para realizar un estudio de función autonómica son las siguientes¹:

- Sospecha de insuficiencia autónoma generalizada. Puede deberse a la presencia de fallo autonómico puro (FAP), atrofia multisistémica (AMS) o neuropatías autonómicas (p. ej., diabética, amiloidótica, etc.).
- Sospecha de intolerancia ortostática (IO). La IO, incluida la hipotensión ortostática, el síncope o el síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS, *postural orthostatic tachycardia syndrome*) suponen la presencia de síntomas de hipoperfusión cerebral o hiperactividad autónoma al adoptar el ortostatismo, con resolución en la posición de decúbito. En este caso, las pruebas autonómicas cardiovasculares nos ayudarán a evaluar la presencia de IO y su gravedad.
- Diagnóstico de trastornos autonómicos benignos. Por ejemplo, la anhidrosis idiopática crónica, en la que los estudios de función simpática y parasimpática son normales.
- Diagnóstico diferencial. Ayuda a determinar la gravedad y a diferenciar entre distintas etiologías como la enfermedad de Parkinson (EP), la AMS y la FAP.
- Monitorización de la evolución clínica en pacientes con disfunción autonómica.
- Evaluación de la respuesta al tratamiento en pacientes con disfunción autonómica.

En la actualidad no existe un único test para la evaluación de la función autonómica, así que con el objetivo

TABLA 1. Preparación del paciente antes del estudio de función autonómica

Aproximadamente 48 horas antes se debe suspender lo siguiente:

- Anticolinérgicos (p. ej., antihistamínicos, antidepresivos)
- Simpaticomiméticos (α -agonistas y β -agonistas)
- Parasimpaticomiméticos
- Mineralocorticoides (p. ej., 9- α -fludrocortisona)
- Diuréticos

Aproximadamente 24 horas antes se debe suspender lo siguiente:

- Simpaticolíticos (α -antagonistas y β -antagonistas)

Aproximadamente 12 horas antes se debe suspender lo siguiente:

- Alcohol
- Analgésicos

En la mañana del estudio:

- No utilizar ropa ajustada
- No utilizar corsé
- No utilizar medias de compresión

Aproximadamente 3 horas antes se debe suspender lo siguiente:

- Nicotina
- Cafeína
- Comida

Adaptada de Ziemssen, et al., 2019¹.

de sintetizar algunas de las pruebas disponibles proponemos el esquema por aparatos que se desarrolla a continuación.

EVALUACIÓN DEL APARATO CARDIOVASCULAR

Pruebas ortostáticas

La hipotensión ortostática (HO) es la incapacidad para adaptarse al ortostatismo, lo que resulta en una caída progresiva de la PA que ocurre hasta que aparecen síntomas. La prueba ortostática puede llevarse a cabo de forma activa al adoptar la bipedestación o pasiva mediante el test de la mesa basculante. Se coloca al paciente en una mesa motorizada, contenido mediante un cinturón y permanece unos 15 minutos en decúbito supino. Posteriormente, se inclina la mesa hasta un ángulo de 60-80° y se mantiene esta posición 40-60 minutos o hasta que se desencadenan síntomas de HO². En condiciones normales, tras la bipedestación, la PA sistólica desciende unos 10 mmHg, mientras que la diastólica aumenta unos 5 mmHg. De la misma forma, la FC aumenta entre 5 y 20 latidos por minuto. La HO se define como una caída

de la PA sistólica igual o superior a 20 o de 10 mmHg de la PA diastólica en los primeros tres minutos tras la bipedestación o inclinación en la mesa basculante³.

Masaje del seno carotídeo

Debe utilizarse en aquellos pacientes en los que se sospecha de una hipersensibilidad del seno carotídeo. Con el paciente acostado y bajo monitorización de PA y electrocardiográfica, se palpa y ejerce una ligera presión en el seno carotídeo durante 20-30 segundos de forma secuencial. La maniobra conduce fisiológicamente a una reducción moderada de la FC y de la PA. Se considera que la prueba es positiva si tras 2 minutos se alcanza una reducción de la PA sistólica de más de 50 mmHg o se consigue una pausa ventricular superior a 3 segundos⁴. Debe evitarse en pacientes con patología carotídea o antecedente reciente de ictus.

Respuesta de la frecuencia cardíaca tras la respiración profunda

Es la prueba más utilizada para la evaluación del sistema nervioso parasimpático. En condiciones fisiológicas, la FC se incrementa en respuesta a la inspiración y disminuye con la espiración. Para obtener información sobre la variabilidad de la FC, se pide al paciente que respire profunda y uniformemente (inspiración 5 segundos y espiración 7 segundos) durante un minuto y bajo monitorización electrocardiográfica. En condiciones normales, el intervalo más largo entre latidos (R-R) durante la espiración es al menos 1,15 veces mayor que el mínimo intervalo R-R durante la inspiración⁵.

Respuesta de la frecuencia cardíaca tras el cambio postural

Los cambios de FC en los primeros 30 segundos tras adoptar la bipedestación permiten una evaluación del sistema parasimpático cardíaco. La proporción 30:15 o «proporción de Ewing» mide la relación entre la FC a los 15 segundos frente a la relativa bradicardia que se produce a los 30 segundos. La proporción 30:15 representa un índice reproducible dependiente de la función cardiovascular y fisiológicamente tiene un valor $> 1,04$ ⁶.

Respuesta de la frecuencia cardíaca tras la realización de maniobras de Valsalva

Los cambios en la FC durante la maniobra de Valsalva se consideran una medida sensible y específica de la función parasimpática. Tras una inspiración profunda, se pide al paciente que realice una exhalación a través de un tubo conectado a un manómetro hasta alcanzar 30-50 mmHg durante 10-15 segundos. Después de un breve aumento de la PA debido a la compresión mecá-

nica de la aorta (fase I), se produce una reducción de la precarga cardíaca y del volumen sistólico con caída de la PA (fase II temprana). Posteriormente, la activación de los barorreceptores provoca una activación simpática con elevación de la PA (fase II tardía) y al completarse el aumento de la presión intratorácica se produce un aumento excesivo de la PA diastólica y sistólica (fase III). Al finalizar la maniobra tiene lugar un incremento máximo de la PA por recuperación de la eyección sistólica y activación simpática (fase IV) y como consecuencia de la actividad del reflejo barorreceptor se produce una bradicardia posterior. En condiciones normales se produce un aumento ≥ 10 mmHg entre la PA diastólica final y la PA diastólica inicial. Por otra parte, la proporción entre el intervalo R-R máximo después de la maniobra y el intervalo R-R mínimo durante la maniobra debe ser superior a 1,20⁷.

Pruebas de imagen de medicina nuclear

La función simpática miocárdica puede ser evaluada mediante técnicas de gammagrafía cardíaca, que utiliza ^{123}I -metayodobencilguanidina (^{123}I -MIBG). El ^{123}I -MIBG es un análogo de la norepinefrina (NE) y su utilización permite valorar la distribución e integridad de la inervación simpática posganglionar. Tras la administración del radiofármaco, se evalúan los niveles de captación de radiotrazador a los 15 minutos y su tasa de lavado en las 4 horas posteriores. Por otra parte, la exploración mediante tomografía por emisión de protones tras la administración sistémica de agentes como 11C-hidroxi-fedrina, 11C-EPI o 6-fluorodopamina, permite una rápida visualización de la inervación simpática cardíaca con excelente resolución espacial. Sin embargo, debido a su menor disponibilidad, se utiliza con menor frecuencia.

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA TERMORREGULADORA Y SUDOMOTORA

Test cuantitativo del reflejo axónico sudomotor

El test cuantitativo del reflejo axónico sudomotor (QSART) se emplea para evaluar la integridad funcional del axón sudomotor simpático posganglionar. Consiste en una estimulación eléctrica en la piel mediante iontoforesis de acetilcolina al 10% para activar las glándulas sudoríparas. El QSART mide el volumen de sudor producido tras esta estimulación por medio de un higrómetro⁸.

Test de sudoración termorreguladora

El test de sudoración termorreguladora (TST) evalúa la integridad de las vías sudomotoras simpáticas y establece un diagnóstico topográfico de las áreas corporales con un trastorno de la sudoración, sin embargo, no permite

establecer el nivel lesional. Se coloca al paciente en decúbito en una cámara con temperatura (45-50 °C) y humedad (35-40%) controladas. Previamente, el paciente ha sido impregnado con polvo indicador (rojo de alizarina o quinizarina) que cambia de color con los cambios en el pH producidos por la sudoración. Se procede al aumento de temperatura de la habitación hasta conseguir un incremento en la temperatura oral de 1 °C o bien alcanzar los 38 °C, mientras se toman imágenes que permiten crear un mapa digital de densidad de sudor. Finalmente, los resultados se expresan en porcentaje, en función del área de anhidrosis en el total de la superficie corporal (Fig. 1)⁹.

Respuesta simpática cutánea

Es útil para evaluar la integridad de la función colinérgica simpática periférica al medir los cambios de la actividad eléctrica de la piel provocados por diferentes estímulos. El paciente debe permanecer en reposo, en decúbito supino; se coloca el electrodo activo en la palma o planta y el de referencia en la región dorsal y se estimula el nervio mediano o tibial contralateral, midiendo la amplitud y latencia de la respuesta mediante electromiografía. El resultado se considera anormal si existe una diferencia de al menos el 50% entre las amplitudes de ambos lados o si la respuesta está ausente. Esta respuesta resulta de la activación de la vía eferente simpática desde el hipotálamo hasta la inervación colinérgica periférica, sin embargo, no permite establecer el nivel lesional y existen variaciones interindividuales e intraindividuales que limitan su utilidad¹⁰.

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA OCULOMOTORA

Test pupilares con colirios

Cuando se produce denervación pupilar, existe una hipersensibilidad a la instilación de agentes parasimpaticomiméticos. Para evidenciar el tipo y grado de denervación, se utilizan test pupilares con colirios como la pilocarpina y la hidroxianfetamina. Si existe un trastorno parasimpático, la utilización de pilocarpina al 1% provocará miosis pupilar debido a una hipersensibilidad por denervación del músculo del iris. La hidroxianfetamina es un agente simpaticomimético que permite evaluar la integridad de las funciones adrenérgicas simpáticas de la pupila y localizar el lugar de la lesión, de forma que provoca dilatación pupilar en el caso de pupilas normales y lesiones preganglionares, pero no en el caso de lesiones posganglionares¹¹.

Pupilometría

Se basa en la medición de los diámetros pupilares y permite valorar de forma cuantitativa la integridad de la actividad neuronal a lo largo de las vías visuales¹². El paciente debe permanecer sentado en un cuarto oscuro, con

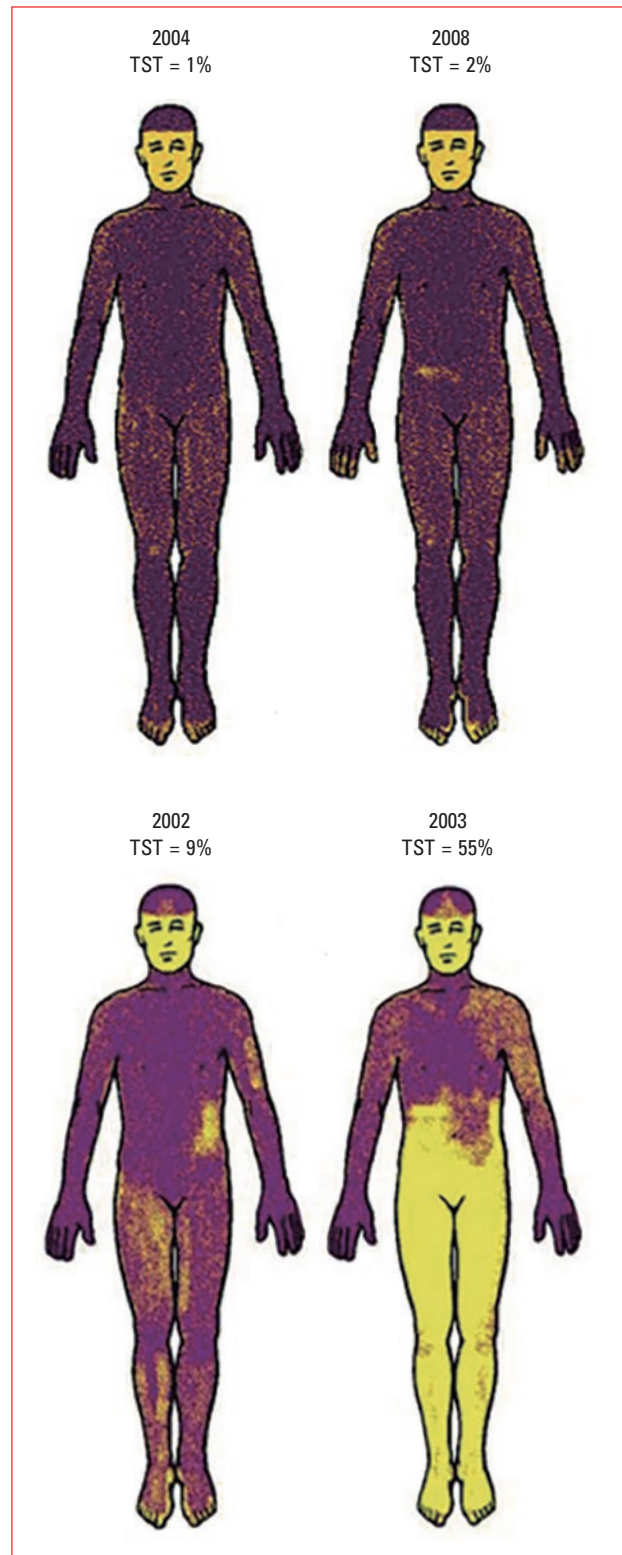


FIGURA 1. Test de sudoración termorreguladora (TST).

En la figura aparecen los patrones característicos de las sinucleinopatías en el TST. En la imagen superior se muestra el patrón de anhidrosis distal en un paciente con enfermedad de Parkinson. En el panel inferior se observa el patrón característico de una paciente con atrofia multisistémica, con anhidrosis regional y un porcentaje mayor y con progresión más rápida en el tiempo (*adaptada de Low, et al., 2013⁴*).

TABLA 2. Medidas no farmacológicas para el tratamiento de la hipotensión ortostática

Medida	Mecanismo de acción	Recomendación
Evitar comidas copiosas y abundantes en hidratos de carbono	↓ la vasodilatación esplácnica	Ingerir cantidades pequeñas y frecuentes de comida
Realizar actividad física	↑ la masa muscular	Realizar ejercicio en decúbito supino Evitar el reposo prolongado
Mantener una buena hidratación e ingesta de sal	↑ el volumen intravascular ↓ la producción de óxido nítrico	Ingerir de 2 a 2,5 l de líquidos y de 10 a 20 g de sal/día
Realizar maniobras de contrapresión	↑ la PA y el gasto cardíaco	Cruzar las piernas, inclinarse hacia adelante, ponerse en «cuclillas»
Utilizar prendas de compresión	↑ la PA	Compresión abdominal (20-30 mmHg) y hasta muslo (30-40 mmHg)
Elevar la cabecera de la cama	↓ la diuresis nocturna	Elevar la cabecera de la cama 12 grados

PA: presión arterial. *Adaptada de Chelimsky, et al., 2020¹⁵.*

los ojos abiertos y la cabeza firme, fijando su mirada en un punto lejano frente a él. Mediante una cámara infrarroja, se evalúan el tiempo promedio de latencia de constricción, el tiempo promedio de latencia de constricción de la velocidad máxima y el tiempo de latencia de la dilatación. Una diferencia mayor de 1 mm de diámetro entre los ojos, un porcentaje de cambio pupilar antes/después de la estimulación menor al 10% y una velocidad de constricción menor de 0,8 mm/s se consideran valores anormales¹³.

EVALUACIÓN DEL APARATO DIGESTIVO

Videofluoroscopia

Es una técnica útil para la valoración de la deglución y la presencia de disfagia orofaríngea. Permite además apreciar en tiempo real imágenes del bolo alimenticio en relación con el movimiento estructural durante la deglución y el riesgo de broncoaspiración¹³.

Manometría esofágica

Valora la presencia y el grado de integridad de la peristalsis mediante la determinación de las presiones del esfínter esofágico inferior y los músculos del esófago en diferentes fases.

EVALUACIÓN DEL APARATO URINARIO

Ecografía vesical con medición del residuo posmiccional

Es una prueba sencilla, barata y no invasiva, que puede ser realizada en la práctica clínica. Un volumen urinario residual ≥ 100 ml (normal < 50 ml) es indicativo de una vejiga hipoactiva.

Estudios urodinámicos invasivos

Los estudios urodinámicos evalúan las funciones simpática (relajación de los músculos de la vejiga, contracción del músculo liso uretral) y parasimpática (contracción de la pared de la vejiga, relajación del esfínter interno) del sistema urinario. Existen diferentes pruebas que evalúan la integridad de la función de la vejiga y el esfínter: flujometría (volumen de almacenamiento y velocidad de vaciado de la vejiga), cistometría (función de llenado y vaciado de la vejiga) y medición del perfil uretral o perfilometría (registro del caudal y presión necesaria para orinar).

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN SEXUAL

Pletismografía del pene

Valora la función sexual parasimpática analizando los cambios de volumen y flujo sanguíneo en el pene para determinar la integridad de la erección masculina.

Test de papaverina

La inyección intracavernosa de papaverina evalúa la actividad parasimpática de la función eréctil masculina. Tras su administración, se debe alcanzar una erección completa dentro de los 10 a 15 minutos posteriores a la inyección, con una duración de más de 10 a 30 minutos¹⁴.

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Un principio fundamental al considerar el tratamiento de los trastornos del SNA es que si existe una causa tratable que subyace a la disfunción autónoma (p. ej., neuropatía inflamatoria aguda, diabética o tóxica) se debe llevar a cabo el tratamiento etiológico.

TABLA 3. Tratamientos farmacológicos utilizados en la hipotensión ortostática

Tratamiento	Fludrocortisona	Piridostigmina	Midodrina	Droxidopa
Mecanismo de acción	Mineralocorticoide ↑ PA al aumentar el volumen intravascular	Inhibidor de acetilcolina Mejora la transmisión ganglionar	Agonista selectivo de los receptores α_1 adrenérgicos ↑ PA al aumentar la resistencia vascular	Precursor de noradrenalina ↑ PA al inducir vasoconstricción
Dosis	0,1-0,2 mg/24 h (2 tomas/día)	30-60 mg/24 h (1-3 tomas/día)	Inicio con 2,5 mg e incremento progresivo hasta 30 mg/24 h Última dosis > 4 h antes de acostarse	100-600 mg/24 h
Efectos adversos	Aumento de peso Hipopotasemia Descompensación cardiaca	Síntomas gastrointestinales Aumento de salivación y sudoración Incontinencia urinaria	Hipertensión arterial en decúbito Parestesias Prurito	Cefalea Mareo Náuseas Hipertensión arterial

PA: presión arterial. Adaptada de Isaacson, et al., 2021¹⁶.

Una de las manifestaciones más frecuentes de la disfunción autónoma es la HO, presente en pacientes con trastornos neurodegenerativos como la AMS, EP, FAP y neuropatías autonómicas. El objetivo del tratamiento es disminuir la incidencia y gravedad de los síntomas posturales y permitir que el paciente pueda estar de pie durante periodos de tiempo más largos para poder realizar sus actividades de forma independiente. El manejo inicial de la HO se basa en proporcionar al paciente consejos sobre el estilo de vida y la utilización de medidas no farmacológicas¹⁵ (Tabla 2).

El tratamiento farmacológico de la HO se basa en la expansión de volumen y la vasoconstricción. Los fármacos más utilizados para su tratamiento son: fludrocortisona, piridostigmina, midodrina y droxidopa¹⁶ (Tabla 3). En aquellos pacientes en los que el tratamiento con fludrocortisona es ineficaz, puede valorarse terapia adyuvante con efedrina, indometacina, propranolol, atenolol o clonidina. En algunos casos de HO grave se han utilizado marcapasos atriales e infusiones intravenosas intermitentes de norepinefrina, siendo necesaria en estos casos una evaluación adicional.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

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

Confidencialidad de los datos

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

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

BIBLIOGRAFÍA

- Ziemssen T, Siepmann T. The Investigation of the cardiovascular and sudomotor autonomic nervous system-A review. *Front Neurol.* 2019;10:53.
- Aydin AE, Soysal P, Isik AT. Which is preferable for orthostatic hypotension diagnosis in older adults: active standing test or head-up tilt table test? *Clin Interv Aging.* 2017;12:207-12.
- Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2011; 21(2):69-72.
- Low PA, Tomalia VA, Park KJ. Autonomic function tests: some clinical applications. *J Clin Neurol.* 2013;9(1):1-8.
- Zaza A, Lombardi F. Autonomic indexes based on the analysis of heart rate variability: a view from the sinus node. *Cardiovasc Res.* 2001;50(3):434-42.
- Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Heart-rate response to standing as a test for autonomic neuropathy. *Br Med J.* 1978;1(6128):1700.
- Hilz MJ, Dütsch M. Quantitative studies of autonomic function. *Muscle Nerve.* 2006;33(1):6-20.
- Low PA, Denq JC, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ, O'Brien PC, Slezak JM. Effect of age and gender on sudomotor and cardiovascular function and blood pressure response to tilt in normal subjects. *Muscle Nerve.* 1997;20:1561-8.
- Low PA. Evaluation of sudomotor function. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(7): 1506-13.
- Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, Montagna P. Sympathetic skin response: basic mechanisms and clinical applications. *Clin Auton Res.* 2003;13(4):256-70.
- Ravits JM. AAEM minimonograph #48: autonomic nervous system testing. *Muscle Nerve.* 1997;20:919-37.
- León-Sarmiento FE, Prada DG, Gutiérrez C. Pupilas, pupilometría y pupilografía. *Acta Neurol Colomb.* 2008;24:188-97.
- Quispe RC, Novak P. Auxiliary tests of autonomic functions. *J Clin Neurophysiol.* 2021;38(4):262-73.
- Elhanbly S, Schoor R, Elmog M, Ross L, Hegazy A, Niederberger C. What nonresponse to intracavernous injection really indicates: a determination by quantitative analysis. *J Urol.* 2002;167:192-6.
- Chelimsky G, Chelimsky T. Non-pharmacologic management of orthostatic hypotension. *Auton Neurosci.* 2020;229:102732.
- Isaacson SH, Dashtipour K, Mehdirad AA, Peltier AC. Management strategies for comorbid supine hypertension in patients with neurogenic orthostatic hypotension. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021;21(4):18.



Prevención de la demencia: beneficios de la actividad física

Dementia prevention: Benefits of physical activity

Carmen Terrón¹ y María S. Manzano Palomo²

¹Unidad de Deterioro Cognitivo y Demencias, Servicio de Neurología, Hospital Nuestra Señora del Rosario y Hospital Sanitas La Zarzuela;

²Sección de Neurología, Hospital Infanta Leonor, Madrid

Resumen

El sedentarismo es uno de los factores de riesgo modificables de demencia, siendo la actividad física un factor protector frente a esta enfermedad. En este artículo se expondrá la evidencia actual acerca de la relación entre inactividad física y deterioro cognitivo, así como los datos aportados por estudios observacionales y de intervención sobre beneficios de la actividad física, con especial atención a las poblaciones de mayor riesgo. Se actualizará la evidencia acerca de los complejos mecanismos que relacionan la actividad física y el cerebro, más allá de su efecto sobre los factores de riesgo vascular.

Palabras clave: Demencia. Prevención. Actividad física. Sedentarismo. Enfermedad de Alzheimer.

Abstract

Sedentary lifestyle is a modifiable risk factor of dementia, with physical activity being a protective factor for the disease. This article presents the current evidence about the relation between physical inactivity and cognitive decline as well as the data provided by observational and interventional studies on the benefits of exercise, especially in individuals at major risk. It also updates on the evidence about the complex mechanisms that associate physical activity and the brain beyond its effect on vascular risk factors.

Keywords: *Dementia. Prevention. Physical activity. Sedentary lifestyles. Alzheimer's disease.*

Autor de correspondencia:

Carmen Terrón

E-mail: carmen.terron@hotmail.com

Fecha de recepción: 25-10-2021

Fecha de aceptación: 15-11-2021

DOI: 10.24875/KRANION.M21000008

Disponible en internet: 24-12-2021

Kranion. 2021;16:85-97

www.kranion.es

INTRODUCCIÓN Y CONCEPTOS SOBRE ACTIVIDAD FÍSICA

La demencia es un problema global, uno de los grandes desafíos de salud pública que afrontamos en el momento actual. Aunque la incidencia se cifra en 50 millones de afectados, las proyecciones indican que en 2050 se alcanzarán los 152 millones¹. Estos datos tienen una gran repercusión, no solo por la pérdida vital de cada uno de los afectados y su entorno familiar, sino por las graves consecuencias sociales y económicas de esta enfermedad.

En el momento actual no existe ninguna terapia modificadora para la enfermedad de Alzheimer. En cambio, hemos logrado un avance espectacular en el conocimiento acerca de la prevención de la demencia. Los 12 factores de riesgo modificables de demencia establecidos actualmente serían responsables de un 40% de los casos de demencia². Lo que es lo mismo, poniendo en marcha un plan de prevención de demencia podríamos evitar o retrasar un 40% de los casos de esta enfermedad. Estos datos llevan a considerar equiparables, en cuanto a riesgo de demencia, los factores genéticos de riesgo con los hábitos de vida no saludables³.

La inactividad física se encuentra entre los factores principales de riesgo de demencia, responsable de un 20% de casos de demencia en Europa y EE.UU. en algunas series⁴. En la misma línea, la actividad física (AF) se ha posicionado como factor protector frente al desarrollo de demencia y enfermedad de Alzheimer⁵, así como frente a patología cerebrovascular⁶. La evidencia epidemiológica pone de manifiesto que aproximadamente solo la mitad de los efectos protectores de la AF podrían explicarse sobre la base de su efecto sobre los factores de riesgo vascular, como la disminución de la tensión arterial o el perfil lipídico⁷. Existen factores diferentes a los genéticos relacionados con el desarrollo de

la enfermedad de Alzheimer, incluyendo modificaciones epigenéticas que contribuyen a su etiología y patogénesis, incluyendo las provocadas por la AF⁸. El ejercicio regular es el que parece inducir cambios moleculares adaptativos más profundos en los diferentes sistemas de nuestro organismo⁹.

En la tabla 1 se exponen algunos de los conceptos generales acerca de la AF.

La importancia de la AF sobre la salud global se tradujo en la elaboración de unas recomendaciones por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹². En ellas se detalla la AF recomendada para los individuos según su grupo de edad y situaciones especiales como enfermedades crónicas, discapacidad, embarazo y puerperio (Tabla 2).

El objetivo de este artículo es exponer las evidencias actuales acerca del efecto de la AF en relación con la prevención de la demencia y el deterioro cognitivo, así como sus mecanismos de actuación.

RIESGOS DEL SEDENTARISMO: EVIDENCIAS ACTUALIZADAS

La insuficiente realización de AF y el sedentarismo son dos graves problemas de salud global. El sedentarismo es uno de los principales factores de riesgo de enfermedades no transmisibles y posee un efecto negativo sobre la salud y la calidad de vida¹³.

Prevalencia

Un estudio publicado en 2018 sobre sedentarismo realizado con datos de 168 países (lo que representaban más del 96% de la población mundial) estableció que más de un cuarto de la población no realizaba suficiente AF (27,5%). En los países occidentales de renta alta este

TABLA 1. Conceptos acerca de actividad física y ejercicio

Actividad física	Cualquier movimiento corporal producido por la musculatura esquelética y que provoca un gasto energético. La actividad física en la vida diaria puede categorizarse en laboral, deportiva, doméstica o dirigida a mejorar la condición física. Se puede evaluar en kilocalorías o en unidades de medida del índice metabólico (MET) ¹⁰
Ejercicio	Es un subtipo de actividad física planificada, estructurada y repetitiva que tiene como objetivo final o intermedio la mejora o mantenimiento de la condición física ¹⁰
Condición física (<i>fitness</i>)	Capacidad que tiene una persona para realizar actividad física y/o ejercicio, y constituye una medida integrada de todas las funciones y estructuras que intervienen en la realización de actividad física o ejercicio. Estas funciones son la musculoesquelética, cardiorrespiratoria, hematocirculatoria, endocrinometabólica y psiconeurológica ¹¹
Sedentarismo	Cualquier conducta que supone un gasto $\leq 1,5$ MET (ver la televisión, estar sentado, etc.)

MET: *metabolic equivalent of task*, unidad de medida del índice metabólico; corresponde a 3,5 ml O₂/kg/min, el consumo mínimo de oxígeno que el organismo necesita para mantener sus constantes vitales.

TABLA 2. Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud sobre actividad física

Adultos de 18 a 64 años	<ul style="list-style-type: none"> – Actividades físicas aeróbicas moderadas durante al menos 150 a 300 minutos a la semana – 0 actividades físicas aeróbicas intensas durante al menos 75 a 150 minutos o combinación equivalente de actividades moderadas e intensas a lo largo de la semana – Además, actividades de fortalecimiento muscular moderadas o más intensas que ejerciten todos los grupos musculares principales durante dos o más días a la semana – Se puede prolongar la actividad física aeróbica moderada más allá de 300 minutos; o realizar actividades físicas aeróbicas intensas durante más de 150 minutos; o una combinación equivalente de actividades moderadas e intensas a lo largo de la semana para obtener beneficios adicionales para la salud – Limitar el tiempo dedicado a actividades sedentarias. La sustitución del tiempo dedicado a actividades sedentarias por actividades físicas de cualquier intensidad (incluidas las de baja intensidad) es beneficiosa para la salud – Para ayudar a reducir los efectos perjudiciales de los comportamientos más sedentarios en la salud, todos los adultos y los adultos mayores deberían tratar de incrementar su actividad física moderada a intensa por encima del nivel recomendado
Ancianos (más de 65 años)	<ul style="list-style-type: none"> – Se aplican las mismas recomendaciones que para los adultos – Y como parte de su actividad física semanal, los adultos mayores deberían realizar actividades físicas variadas y con diversos componentes, que hagan hincapié en el equilibrio funcional y en un entrenamiento de la fuerza muscular moderado o de mayor intensidad, tres o más días a la semana, para mejorar la capacidad funcional y prevenir las caídas

porcentaje ha aumentado más de un 5% desde 2001, posiblemente en relación con la existencia de empleos más sedentarios y con el uso del transporte personal motorizado¹³. Esta situación presenta un claro sesgo de sexo (en mujeres la prevalencia es del 31,7%), más marcado aún en países occidentales de renta alta, donde la diferencia entre sexos es mayor del 10%. Esto supone que más de 1.400 millones de adultos poseen un mayor riesgo de presentar enfermedades relacionadas con la inactividad, entre ellas el deterioro cognitivo y la demencia². El grave problema global que representa el sedentarismo determinó que la OMS pusiera en marcha un Plan de acción mundial sobre actividad física que desarrollar entre 2018 y 2030 para disminuir en un 15% la inactividad física en esa fecha¹⁴.

Consecuencias del sedentarismo

Los hábitos de vida sedentarios se correlacionan positivamente con mortalidad cardiovascular¹⁵. Un metaanálisis publicado en 2020 confirma la asociación entre la conducta sedentaria y el riesgo de demencia¹⁶. En comparación con los individuos que no han estado expuestos a conductas sedentarias, las personas con hábitos de vida insuficientemente activos presentan un riesgo un 30% mayor de demencia. El sedentarismo, además, favorece el desarrollo de otros factores de riesgo de demencia como la obesidad, alteración de metabolismo lipídico y glucémico¹⁶. El sedentarismo se relaciona además con una disminución de la función cognitiva a lo largo de la vida y un mayor riesgo de demencia de cualquier etiología. Todos los estudios observacionales de alta calidad y aquellos con una evidencia epidemiológica más robusta

revisados en una publicación de 2016 encontraron una asociación entre sedentarismo y peor cognición¹⁷. La heterogeneidad de los métodos utilizados no permitía precisar la magnitud de esta relación. Por ello, establecían una serie de recomendaciones: evitar el sedentarismo todo lo posible; limitar el tiempo de sedentarismo a menos de dos horas al día; levantarse y moverse tras 30 minutos de sedestación ininterrumpida y aumentar el tiempo diario de AF ligera (caminar, permanecer de pie) a 2 horas cada día, sustituyendo esta actividad por el tiempo de sedentarismo¹⁷.

BENEFICIOS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA: ¿QUÉ NOS ENSEÑAN LOS ESTUDIOS?

Los estudios observacionales que relacionan la realización de AF con la cognición o riesgo de desarrollo de demencia o deterioro cognitivo son muy abundantes en la literatura. La AF posee diversos componentes que proporcionan una gran complejidad a su estudio como variable estadística (frecuencia, duración e intensidad). No posee un carácter dicotómico ni cuantificable (al contrario que la condición física). Por todo ello, es fundamental establecer las diferencias metodológicas y de diseño de los estudios para comprender la enorme heterogeneidad de estos^{18,19}.

- Selección de la población de estudio: la mayor parte de los estudios se realizan en adultos, generalmente ancianos en los estudios transversales y adultos de mediana edad o mayores en los estudios longitudinales. En ambos casos se incluyen pacientes sin diagnóstico de deterioro cognitivo ni demencia.

- Objetivo del estudio: evaluar la influencia de la AF sobre la cognición (global o en dominios específicos) o sobre el riesgo de desarrollo de demencia (cualquier causa de demencia/deterioro cognitivo o enfermedad de Alzheimer).
- Evaluación de variables de AF o de condición física. En la primera situación existe una amplia variabilidad en función del estudio: tipo, duración, frecuencia, intensidad de la AF.
- Metodología de evaluación de la AF: habitualmente se utilizan cuestionarios autocumplimentados en los que el individuo subjetivamente valora su actividad diaria o semanal (en estudios retrospectivos incluso deben evaluar la AF realizada en su juventud). Estos cuestionarios pueden ser elaborados *ad hoc* para el estudio en particular o bien se pueden utilizar cuestionarios estandarizados y validados para ello. Con menor frecuencia, pero cada vez más, se utilizan métodos objetivos de evaluación como la actigrafía o los podómetros incorporados en dispositivos electrónicos (p. ej., relojes).
- Metodología de la valoración de variables cognitivas (*Mini Mental State Examination* [MMSE] en cuanto a cognición global es el más usado; test de función ejecutiva como el de fluencia verbal semántica, test de símbolo-dígito; test de evaluación mnésica como el *Free and Cued Selective Recall Reminding Test* [FCSRT] o listas de 10 ítems).
- Metodología del diagnóstico de demencia, deterioro cognitivo o enfermedad de Alzheimer: en algunos casos mediante información extraída de bases de datos de salud.

Las diferencias expuestas plantean varias consideraciones que tener en cuenta. Los estudios observacionales realizados en cohortes de adultos ancianos que eran cognitivamente sanos al inicio del estudio podrían haber incluido participantes que ya presentaban patología tipo Alzheimer, influyendo este proceso en los hábitos de actividad del individuo. Se trata de la denominada «causalidad inversa», ya que un individuo con un proceso neurodegenerativo como la enfermedad de Alzheimer va a desarrollar menos AF que un individuo sano. Algunos estudios intentan disminuir la posibilidad de una causalidad inversa mediante un seguimiento más prolongado y la eliminación de datos de pacientes en el centil más bajo en el momento de la inclusión o con patología cerebrovascular previa, por ejemplo²⁰.

Como hemos comentado, la mayor parte de los estudios observacionales utilizan cuestionarios que, dado que son cumplimentados por el propio individuo, plantean la posibilidad de sobredimensionar la propia actividad. En un estudio realizado en EE.UU. se objetivó una enorme discrepancia entre las horas de AF detectadas con actígrafos de manera objetiva (45,1 minutos de actividad moderada), frente a las autocumplimentadas en los cuestionarios (324,5 min)²¹.

Por otro lado, para disminuir la variabilidad en cuanto a la valoración de la AF mediante cuestionarios, algunos estudios utilizan cuestionarios validados con el fin de establecer una correlación entre las contestaciones y el gasto energético realizado (en MET [*metabolic equivalent of task*] o kilocalorías [kcal])²². Con el fin de realizar comparaciones entre estudios y poder establecer futuras pautas de AF, se promueve la evaluación del cumplimiento o no de las recomendaciones de la OMS^{22,23}.

Actualización de estudios observacionales

Debido a, o gracias a, esta complejidad de estudios, poseemos una ingente cantidad de datos que varios autores han intentado ordenar en revisiones sistemáticas, metaanálisis y revisiones de las revisiones sistemáticas (revisiones paraguas).

En 2016 Xu et al. publican un metaanálisis en el que incluyen 24 estudios prospectivos, que evalúan nivel de AF en el tiempo libre (AFTL) y desarrollo de enfermedad de Alzheimer en el seguimiento. Combinando los datos de los estudios, se obtuvo una *odds ratio* agregada de 0,6 para el desarrollo de enfermedad de Alzheimer en los individuos físicamente activos (recomendaciones OMS) frente a los individuos inactivos¹⁹. Los individuos que han sido físicamente activos durante aproximadamente los cinco o más años previos, parecen presentar un 40% menos de probabilidad de desarrollar una enfermedad de Alzheimer. Asimismo, la realización de AF regular por parte de ancianos podría tener un cierto papel protector frente al desarrollo de enfermedad de Alzheimer¹⁹. En la revisión sistemática y metaanálisis realizado por Blondell et al. en 2014 evalúa también la relación entre AF y desarrollo de demencia o deterioro cognitivo, en este caso. Evidencian una asociación significativamente negativa entre la AF y el deterioro cognitivo y la demencia con un efecto global de riesgo relativo (RR) de 0,65²⁴. El análisis de los datos obtenidos tiende a apoyar la idea de una relación causal entre AF y deterioro cognitivo/demencia de acuerdo con los criterios de Bradford Hill de inferencia causal.

Para analizar la existencia de una relación dosis-respuesta entre la AF y el riesgo de demencia se realizó un metaanálisis en 2017 que incluía 16 estudios en los que específicamente se categorizaba la AFTL según su intensidad²⁵. Tanto la demencia como la enfermedad de Alzheimer presentan una relación lineal con la AFTL en el rango establecido (0-2.000 kcal por semana o 0-45 MET por semana). Cada 500 kcal o 10 MET de incremento por semana en la AFTL se relaciona con una disminución del riesgo aproximada de un 10 y 13% para demencia y para enfermedad de Alzheimer, respectivamente. Los individuos que seguían las recomendaciones OMS de AF presentaban un riesgo un 10% menor de desarrollar demencia de cualquier etiología y un 14% me-

nor de desarrollar enfermedad de Alzheimer, frente a los individuos sedentarios. Esta disminución de riesgo se elevaba al 20 y 27% frente a demencia y enfermedad de Alzheimer respectivamente, si el individuo realizaba una AF semanal el doble que la recomendada por la OMS. En todo caso, incluso la AF de baja intensidad puede ser positiva para el cerebro²⁶.

Para poder entender la influencia de la AF y establecer recomendaciones con base de evidencia científica, debemos saber si existe algún momento de la vida desde la cual es importante su realización. Engeroff et al. en 2018 realizan una revisión sistemática de los estudios que valoran la influencia de la AFTL durante la edad adulta (más de 18 años de edad) con la función cognitiva en la edad avanzada¹⁸. Los estudios debían incluir una valoración de la AF con, al menos, 10 años de separación de la valoración cognitiva. La AFTL durante la edad adulta precoz, media y tardía parece estar favorablemente asociada con la función cognitiva en la vejez, en datos de cognición global (MMSE), funciones ejecutivas y memoria. Solamente dos estudios longitudinales tenían en cuenta las recomendaciones de la OMS y ambos objetivaban una asociación positiva entre la adhesión a dichas pautas con medidas de función ejecutiva y memoria. Por otro lado, Greene et al. en 2019 publican una revisión de la evidencia acerca de la AF realizada en menores de 30 años y el desarrollo de deterioro cognitivo posterior (más de 60 años)²⁷. Se analizaron datos de tres estudios únicamente, dos de ellos mostraban una asociación entre el ejercicio en la juventud con la función cognitiva posterior. En ambos casos se administraron cuestionarios que solicitaban información retrospectiva. El tercer estudio, que no evidenció asociación, obtuvo dicha información de los anuarios de los institutos, valorando únicamente la participación de los individuos en actividades deportivas escolares.

Debemos destacar, tanto por su duración como por su diseño, el estudio realizado en Suecia con una cohorte de 1.462 mujeres del *Prospective Population Study of Women* (PPSW), que se prolongó durante 44 años^{28,29}. En este estudio se demostró que una mejor condición física cardiovascular disminuía el riesgo de demencia en un 88% en el grupo de más alta condición física frente a las mujeres de una situación cardiovascular media²⁸. Destacaban el elevado índice de demencia entre las mujeres con un test de condición física submáximo. Con la información de esta misma cohorte, en un estudio posterior se observa que existe una relación entre la AF en fases medias de la vida y un riesgo disminuido de demencia de cualquier causa y demencia con enfermedad cerebrovascular²⁹.

En otra muestra con más de 450 individuos con una información clínica detallada anual, información de su AF objetivada mediante actigrafía y estudio neuropatológico cerebral, se evidenció que la mayor AF y mejores habilidades motoras se asociaban de manera in-

dependiente con una mejor función cognitiva y un menor riesgo de demencia, controlado por las patologías degenerativas cerebrales más frecuentes, incluida la enfermedad de Alzheimer³⁰. La AF contribuiría al establecimiento de una reserva cognitiva, que permitiría mantener la función cognitiva en ancianos a pesar de la presencia de patología Alzheimer u otras patologías cerebrales habituales.

Actividad física en poblaciones con riesgo genético de enfermedad de Alzheimer

Los estudios observacionales descritos en el apartado previo se limitan a individuos con enfermedad de Alzheimer esporádica, pero existen datos reveladores que aportan tres estudios publicados en los últimos años. El primero de ellos se publica en 2018, realizado en la cohorte de familias participantes en el proyecto DIAN (*Dominantly Inherited Alzheimer Network*) con la forma autosómica dominante de la enfermedad de Alzheimer²³. Se estudió la influencia de la AF, evaluada según el seguimiento o no de las recomendaciones de la OMS, en la cognición y patología Alzheimer de estos individuos, fueran o no portadores de la mutación. Los portadores de la mutación que reportaban menos de 150 minutos de AF moderada a la semana presentaban una peor cognición global y mayor declive en cognición global con respecto a la edad esperada de inicio de la enfermedad (*Estimated Years to symptom Onset*, EYO), frente a los portadores de la mutación físicamente activos. Realizando un modelo de trayectoria cognitiva y funcional observaban un menor nivel de deterioro cognitivo y funcional en los participantes con mayor AF²³. Encontraron que a la misma EYO, los portadores de la mutación activos puntuaban 3,4 por encima en el MMSE y 1,3 puntos por debajo en el *Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes* (CDR-SOB) (alcanzando una situación funcional de demencia 15 años después), que los portadores que no realizan AF. La relación entre AF y rendimiento cognitivo y estado funcional en este estudio seguía una curva de dosis-respuesta.

En 2019 se publica un segundo estudio, esta vez realizado con los datos del *UK Biobank*, en los que se disponía de un panel genético de demencia de más de 190.000 individuos con un seguimiento de ocho años³. Se establecieron diferentes niveles de riesgo genético y de hábitos de vida (incluyendo la AF) y se evaluó la incidencia de cualquier causa de demencia. En ancianos sin demencia ni deterioro cognitivo, tanto unos hábitos de vida desfavorables como un alto riesgo genético de demencia estaban independientemente relacionados con un riesgo elevado de demencia. Unos hábitos de vida saludables se asociaban con un menor riesgo de demencia entre los participantes con un riesgo genético elevado de demencia³.

El último estudio que queríamos reseñar se ha publicado en 2021 y analiza la posible influencia de la AF en individuos con trisomía 21, forma genética de enfermedad de Alzheimer³¹. Tras una evaluación transversal y longitudinal de 214 participantes de la cohorte LonDowns, se evidenció que la realización de ejercicio de moderada o alta intensidad podría reducir el riesgo de deterioro clínicamente detectable en esta población con un posible beneficio a largo plazo. Mediante el CAMDEX-DS (*The Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Other with Intellectual Disabilities*) encontraron una relación positiva entre la realización de AF moderada/vigorosa y el mantenimiento de memoria, personalidad y conducta, así como habilidades cotidianas en esta cohorte de individuos con síndrome de Down.

Actividad física y riesgo de demencia: estudios de intervención

Los problemas metodológicos expuestos en el apartado anterior se repiten en este tipo de estudios, con el agravante de que muchos de ellos presentan muestras de pequeño tamaño, seguimientos de corta duración y variables subjetivas de valoración³².

La revisión realizada por Souto-Barreto et al. en 2019 analiza estudios de intervención con grupo control de más de un año de duración y en pacientes mayores de 60 años, tanto cognitivamente sanos como con diagnóstico de deterioro cognitivo leve (DCL)³³. Únicamente cinco estudios cumplían estas características, tres de ellos realizados en pacientes con DCL, uno de ellos se prolongaba más allá de un año y valoraba diferentes modalidades de AF (taichí, ejercicio aeróbico y plan multidisciplinario). Globalmente los estudios no encontraron un efecto positivo en cuanto a la reducción del riesgo de demencia, solamente uno de ellos encontró un efecto significativo del ejercicio reduciendo un 35% el riesgo de demencia (casualmente era el estudio que reclutó pacientes más jóvenes, entre 65 y 74 años, la media de edad del resto superaba los 75 años). Existen tres inconvenientes principales en estos estudios: la selección de la población diana (edad avanzada, con la posibilidad de que presentaran patología subyacente); el escaso intervalo de tiempo de seguimiento y el bajo número de participantes que provocara un «efecto suelo»; y, finalmente, la selección de una variable control frente a la AF, que, en muchos casos, es una AF de baja intensidad (p. ej., yoga)³¹.

En relación con la cognición en ancianos, los estudios aleatorizados y controlados revisados recientemente mediante criterios Cochrane³⁴ muestran que, aunque el tamaño del efecto es escaso/moderado, los hallazgos parecen ser consistentemente positivos. La variable que se correlacionaba mejor con resultados positivos fue el tiempo total de la terapia, debiendo tener una duración mínima de 52 horas en sesiones de aproximadamente

una hora de duración. El ejercicio mejora la velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas en ancianos sanos, presentando un efecto de menor entidad sobre la memoria.

Actividad física y evidencias de neuroimagen

La AF puede atenuar el deterioro relacionado con la edad en las regiones cerebrales más vulnerables a la demencia: hipocampo, lóbulo temporal y frontal³⁵. A continuación, expondremos las conclusiones principales de una revisión sistemática de los más de 1.700 estudios que evalúan la repercusión de la AF sobre parámetros de estructura y función cerebral³⁵.

- Los beneficios sobre el hipocampo constituyen el hallazgo más consistente independientemente del diseño del estudio, determinando una relación positiva entre la AF y el volumen hipocampal. La AF regular puede atenuar la pérdida de volumen hipocampal asociada a la edad. Los datos obtenidos no permiten establecer una pauta de tipo, frecuencia, duración o intensidad recomendable de AF. El efecto protector de la AF parece ser mayor en portadores de apolipoproteína E (APOE) ε4³⁶.
- La AF se relaciona con un mayor volumen de sustancia gris (SG) y la preservación de esta en la corteza prefrontal, así como un aumento en la densidad y grosor de la SG en regiones frontales.
- Los efectos de la AF presentan una especificidad regional por aquellas áreas que tienden a declinar más precozmente en la edad adulta y que se relacionan con funciones mnésicas y ejecutivas.
- Se han observado efectos beneficiosos de la AF sobre el lóbulo temporal, de tal manera que existe una relación positiva con volumen, densidad e integridad y una menor atrofia relacionada con la edad en la región temporal.
- Los resultados son menos consistentes en relación con la AF y parámetros del lóbulo parietal.
- Son más escasos los estudios que evalúan los efectos sobre del desarrollo de hiperintensidades de sustancia blanca (HSB). Algunos estudios no reportan beneficio de la AFTL³⁷, pero otros evidencian una menor carga de HSB en individuos que realizan una mayor AF de intensidad moderada-vigorosa (en relación con una mejora en la salud cardiovascular)³⁸.
- Existen pocos estudios que evalúen pruebas de neuroimagen funcional en relación con la AF y presentan una gran variabilidad en sus protocolos. Sin embargo, con los datos que tenemos, podríamos concluir que la AF podría mitigar los efectos del envejecimiento cerebral en la función cognitiva, especialmente en portadores de APOE ε4. Destacamos que los adultos físicamen-

te activos muestran datos de función cerebral en neuroimagen similares a los adultos jóvenes³⁹.

Los datos obtenidos indican que la realización de AF de intensidad moderada-vigorosa durante 30 minutos cada día (5.700 pasos) podría ser necesario para disminuir el riesgo de progresión de atrofia frontal⁴⁰. Los autores de la revisión inciden sobre el beneficio de la AF incluso de baja intensidad y de la regularidad de la realización de AF³⁶. Palta et al. publican en 2021 un estudio longitudinal con un seguimiento de más de 20 años en una cohorte de 15.792 individuos, aquellos que realizaron más AF en la edad media e incluso avanzada de la vida, presentaban menor carga de daño cerebral relacionado con el envejecimiento (incluyendo menos lesiones vasculares cerebrales y una mayor integridad de la SB)⁶.

MECANISMOS DE ACCIÓN: MÁS ALLÁ DEL EFECTO VASCULAR

El ejercicio representa un enorme desafío para la homeostasis de todo el cuerpo y, en un intento de afrontarlo, se ponen en marcha multitud de respuestas agudas y adaptativas, tanto a nivel celular como sistémico que intentan minimizar este trastorno generalizado⁴¹.

Interacción músculo-cerebro

El músculo esquelético (ME) es considerado actualmente como un órgano de señalización endocrina^{15,41}. La contracción muscular desencadena la secreción de sustancias con efecto autocrino, paracrino y endocrino. Comprender esta interacción del músculo nos proporciona la estructura para poder comprender cómo la AF produce beneficios tan globales^{41,42}.

Las sustancias secretadas por el ME se denominan miocinas^{15,42} y son citocinas u otros péptidos producidos, expresados y liberados por las fibras musculares. La secreción de dichas sustancias viene determinada por el volumen, intensidad y frecuencia de la AF^{15,42}.

Las exercinas constituyen un concepto más amplio, dado que comprende todas las sustancias (péptidos y μ ARN) liberadas en respuesta al ejercicio desde el ME y otros órganos. Muchas de estas exercinas son liberadas en vesículas extracelulares hacia la circulación⁴³ y ejercen su efecto alterando parámetros sistémicos (temperatura, tensión arterial, pH, hipoxia) y la función hipocampal, bien de manera directa o por medio del aumento de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)⁴⁴.

Factor neurotrófico derivado del cerebro

El BDNF es una proteína que juega un papel central en la neurogénesis cerebral, así como en el proceso de aprendizaje y formación de memoria⁴².

El BDNF es producido fundamentalmente en el sistema nervioso central por astrocitos y microglía⁴⁵, pero también es liberado en el músculo⁴². Asimismo, se expresa en córtex, hipocampo y prosencéfalo basal. Se ha demostrado su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE)⁴⁶.

La acción del BDNF se ejerce en múltiples niveles:

- Induce procesos de potenciación a largo plazo en hipocampo, cruciales para la formación de la memoria⁴². Promueve la neurogénesis en hipocampo y la plasticidad neuronal, al aumentar el número de sinapsis y receptores dendríticos, estimulando el crecimiento y la supervivencia neuronal⁸. Al contrario, niveles bajos de BDNF se asocian con pérdida de apoyo neurotrófico y menor supervivencia neuronal y plasticidad sináptica⁸. La acción del BDNF está ligada a la tropomiosina cinasa B, ampliamente expresada en las neuronas hipocampales⁴⁷. Esta vía de señalización facilita cambios citoesqueléticos en espinas dendríticas⁸.
- Activa la proteína cinasa activada por AMP, incrementando la oxidación de ácidos grasos y protegiendo a las células musculares del deterioro mitocondrial en respuesta al ayuno. Estimula la biogénesis mitocondrial en cultivos celulares⁴².
- Disminuye niveles de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)⁴².
- La presencia de niveles disminuidos de BDNF parece favorecer la vía amiloidogénica de procesamiento de la afasia primaria progresiva (APP)⁸.
- En el músculo, el BDNF juega un papel clave en el mantenimiento de las células progenitoras musculares, en el desarrollo y mantenimiento del músculo⁴².

La AF es un potente estímulo para la producción de BDNF, también a nivel cerebral^{46,48}, tanto la AF regular como durante un breve periodo de tiempo⁸. Sus niveles plasmáticos en suero se incrementan tras el ejercicio con una relación dosis-respuesta⁴⁹. En adultos sanos y ancianos con enfermedad de Alzheimer se ha demostrado que la AF, incluso en periodos de breve duración, es capaz de estimular la producción de BDNF⁹. En 2015 se publicó un metaanálisis analizando la expresión de BDNF a lo largo de diversos protocolos de ejercicio: sesión única, sesión única tras entrenamiento y entrenamiento regular⁵⁰. Dicho análisis puso de manifiesto que la AF regular intensificaba el efecto de una sesión única de AF sobre los niveles de BDNF y que el sexo modera significativamente el efecto de la AF sobre los niveles de BDNF, mostrando las mujeres variaciones menores en los niveles de BDNF en respuesta al ejercicio.

El mecanismo mediante el cual el ejercicio incrementa la expresión de BDNF cerebral es desconocido, posiblemente esté ligada a la interacción músculo-cerebro. Resulta significativo que la inducción farmacológica o genética de la neurogénesis hipocampal en modelos de

enfermedad de Alzheimer en ratones transgénicos no era capaz de proporcionar ningún beneficio cognitivo, pero sí cuando esta inducción se acompañaba de un incremento de las diferentes proteínas expresadas durante la AF⁸. Esto sugiere que la neurogénesis hipocampal podría beneficiar la cognición en la enfermedad de Alzheimer, pero solamente en presencia de un ambiente óptimo para la producción de factores neurotróficos.

Los resultados de los estudios que analizan niveles de BDNF en la enfermedad de Alzheimer arrojan resultados algo diversos, evidenciando discrepancias en relación con el reclutamiento, criterios diagnósticos, fases de la enfermedad, edad, MMSE, sexo y nivel educativo. Una reciente revisión sistemática y metaanálisis⁵¹ puso de manifiesto que los pacientes con enfermedad de Alzheimer presentan niveles significativamente más bajos de BDNF en suero en comparación con controles sanos, pero no se obtenían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de deterioro cognitivo leve (MCI) y enfermedad de Alzheimer y entre MCI y controles sanos. Los autores postulan que la disminución de los niveles séricos de BDNF podría constituir un evento tardío en la enfermedad de Alzheimer. Existen evidencias de un aumento del BDNF en fases iniciales de la enfermedad posiblemente como estrategia neuroprotectora como respuesta a daño cerebral. Es posible que conforme avanza la patología, la reserva cognitiva se agote y el daño neuronal supere la capacidad reparadora del BDNF, provocando una disminución significativa en sus niveles séricos.

Es importante destacar que el BDNF centraliza la acción de numerosas ejercinas, como podemos apreciar en la tabla 3. En ella se exponen las características de las principales ejercinas.

Actividad física. Mecanismos biológicos

Al igual que los procesos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer, son procesos heterogéneos en los que participan numerosos procesos patogénicos al mismo tiempo, los efectos de la AF son igualmente diversos. Para poder comprender su efecto protector frente al deterioro cognitivo y el riesgo de demencia, a continuación detallaremos algunos de sus mecanismos de actuación.

Actividad física y neurogénesis

En la especie humana se ha demostrado neurogénesis hipocampal en adultos, siendo de gran relevancia funcional para la plasticidad sináptica y función mnésica^{58,59}, aunque declina con la edad^{60,61}. Se calcula que un tercio de las neuronas hipocampales es susceptible de cambiar, añadiéndose cada día 700 nuevas neuronas en cada hipocampo en humanos adultos⁶¹. Numerosos estudios, tanto en modelos animales como en humanos, han demostrado la relación de la AF con la neurogéne-

sis. En un estudio realizado en ancianos, un año de intervención con ejercicio aeróbico de 40 minutos de duración resultó en un aumento del 1-2% en el volumen hipocampal en paralelo con una mejora en la exactitud en memoria espacial⁶². La AF voluntaria (correr) produce una regulación al alza de la neurogénesis con un aumento de la supervivencia y proliferación celular, de la diferenciación neuronal en correlación con una mejora en la plasticidad sináptica y función mnésica⁶⁰. Las neuronas se generan a lo largo de toda la vida adulta, lo que nos lleva a pensar que la AF puede influir positivamente sobre la neurogénesis hipocampal a lo largo de toda la vida⁶¹.

Sistema inmunitario e inflamación

Diversos estímulos tóxicos pueden provocar la activación de mecanismos de neuroinflamación mediados por células gliales (astrocitos y microglía)⁸. La estimulación astrocitaria por parte de la proteína β -amiloide y el daño tisular puede producir la acumulación de estos alrededor de las placas de β -amiloide y la secreción de citocinas proinflamatorias (interleucina [IL] 1, IL-6, TNF- α). La activación crónica y no específica de la microglía provoca un aumento de las citocinas proinflamatorias, que, a su vez, como un círculo vicioso, intensifica el daño celular neuronal y glial. En modelos animales, la AF puede estimular la polarización de la microglía hacia el fenotipo antiinflamatorio (M2)⁸. Los efectos beneficiosos del ejercicio probablemente estén parcialmente relacionados con la adaptación a señales proinflamatorias, en las que, tras una fase inicial proinflamatoria tras el daño muscular, se continúa con procesos adaptativos que disminuyen la inflamación⁴². El ejercicio regular y el mejor estado físico cardiorrespiratorio se relacionan con la disminución de marcadores de inflamación general probablemente mediado por citocinas (Tabla 3).

Metabolismo lipídico y glucídico

La alteración de la homeostasis del metabolismo lipídico se relaciona con cambios proinflamatorios, estrés oxidativo, alteración de la función e integridad de la BHE, disfunción mitocondrial, estimulación de la vía amiloidegénica del procesamiento de la PPA y, por ende, con procesos neurodegenerativos⁸. La AF produce un aumento de PGC1 α , que mejora el almacenamiento de ácidos grasos en el tejido adiposo, mejorando tanto el metabolismo lipídico como la sensibilidad a la insulina, disminuye los niveles de colesterol y aumenta los de lipoproteínas de alta densidad, disminuye la peroxidación lipídica y aumenta el transporte de ácidos grasos a través de la membrana mitocondrial regulando la oxidación de los ácidos grasos⁸. La AF disminuye la peroxidación lipídica de los ancianos hasta niveles similares a los de individuos jóvenes sedentarios⁶³.

TABLA 3. Características de las principales exercinas

Exercina	Descripción	Efecto
FNDC5/irisina	<ul style="list-style-type: none"> – FNDC5 es un precursor de la irisina⁴² – FNDC5: proteína transmembrana expresada en el músculo bajo control de PGC1α⁵² – El ejercicio aeróbico es un potente estimulador de la secreción de irisina y FNDC5⁵² 	<ul style="list-style-type: none"> – Efecto principal sobre la mitocondria a través de PGC1α⁴² – La irisina estimula la expresión de BDNF en hipocampo. Se detecta un aumento de la expresión de BDNF en SNC tras el aumento de concentración de FNDC5 en plasma, lo que sugiere que este atraviesa la barrera hematoencefálica – Incrementa la plasticidad sináptica⁵³
Catepsina B	<ul style="list-style-type: none"> – Proteína lisosomal secretada por el músculo en respuesta al ejercicio, relacionada con la expresión de PGC1α⁴² 	<ul style="list-style-type: none"> – Efecto beneficioso en relación con el aumento de la expresión de BDNF⁴² – Está implicada en la señalización de muerte celular mitocondrial mediante la regulación de la liberación de moléculas proapoptósicas – En ratones se ha demostrado necesaria para la neurogénesis adulta inducida por ejercicio^{43,54}
FGF-21	<ul style="list-style-type: none"> – Miocina cuyos niveles séricos se incrementan en relación con la AF⁴² – Expresión regulada por PGC1α – Atraviesa la barrera hematoencefálica – Estimula la gluconeogénesis hepática mediante la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal⁴³ 	<ul style="list-style-type: none"> – Está implicada en la regulación de la mitofagia, dinámica mitocondrial y, posiblemente, biogénesis mitocondrial – Induce sensibilidad a la insulina y pérdida de peso⁴³ regulando la adaptación conductual y metabólica a la restricción y cambios alimentarios⁴²
Humanina	<ul style="list-style-type: none"> – Péptido codificado en la mitocondria, cuya expresión se eleva tras ejercicio⁴² 	<ul style="list-style-type: none"> – Posee un papel como supresor de la apoptosis: se ha demostrado su papel neuroprotector en modelos celulares de enfermedad de Alzheimer previniendo la disfunción mitocondrial y su regulación en la señalización de muerte celular⁴²
Ácido quinurénico	<ul style="list-style-type: none"> – El ácido quinurénico resulta de la transformación de la quinurenina (principal metabolito del triptófano) por parte de la quinurenina transferasa⁴³ – El ejercicio de resistencia de larga duración ha demostrado incrementar los niveles de ácido quinurénico en plasma (BR), ya que la sobreexpresión PGC1α muscular estimula la quinurenina transferasa⁴³ 	<ul style="list-style-type: none"> – El metabolismo de quinurenina hacia ácido quinurénico tiene un efecto neuroprotector, protegiendo al SNC de la acumulación de quinurenina, relacionada con estrés y depresión⁴³
Lactato	<ul style="list-style-type: none"> – El lactato es liberado hacia el plasma desde el músculo esquelético durante su contracción en el ejercicio de alta intensidad como producto de la glucólisis, atravesando la barrera hematoencefálica⁴² 	<ul style="list-style-type: none"> – La acumulación de lactato en hipocampo promueve la expresión de BDNF. La inhibición del transporte del lactato al cerebro provoca una disminución de los niveles de BDNF en respuesta al ejercicio¹⁹ – Induce angiogénesis por medio del aumento de VEGF⁸ – La lactilación de histonas inducida por lactato podría actuar como mecanismo epigenético estimulando la expresión de genes M2 like (fenotipo antiinflamatorio) en macrófagos M1 (fenotipo proinflamatorio)⁵⁵
Cuerpos cetónicos	<ul style="list-style-type: none"> – El ejercicio aeróbico prolongado produce la liberación de cuerpos cetónicos¹⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> – Estimulan la expresión de BDNF en modelos de ratón¹⁹ – La cetosis en humanos puede promover la estabilidad de redes neuronales, así como una mayor actividad cerebral⁵⁶

(Continúa)

TABLA 3. Características de las principales ejercinas (*continuación*)

Exercina	Descripción	Efecto
μARN	<ul style="list-style-type: none"> Fragmentos de ARN de pequeña longitud, no codificantes, que pueden reprimir la expresión génica postranscripcional mediante la unión a ARN complementario^{42,57} Se liberan en respuesta a ejercicio de breve duración y al entrenamiento sostenido⁴² 	<ul style="list-style-type: none"> Están implicados en la adaptación sistémica al ejercicio Poseen un papel en angiogénesis, inflamación, regulación de la contractura muscular, respuesta a la hipoxia y metabolismo mitocondrial⁴²
IL-10	<ul style="list-style-type: none"> Potente molécula de señalización antiinflamatoria que, en el cerebro, modula la activación astrogliar y la neuroinflamación⁴² 	<ul style="list-style-type: none"> Su efecto neuroprotector está parcialmente mediado por la reprogramación metabólica mitocondrial⁴²
IL-6	<ul style="list-style-type: none"> Liberada desde miocitos en respuesta al ejercicio (niveles hasta 100 veces por encima del basal inmediatamente tras la AF, normalizándose 2 horas después) 	<ul style="list-style-type: none"> Puede aumentar la expresión de citocinas antiinflamatorias (IL-10) y disminuir la de factores proinflamatorios (IL-1β y TNF-α)⁸ Papel metabólico: actúa como un sensor de energía, produciendo un aumento en los índices de oxidación lipídica y contribuyendo a la producción hepática de glucosa durante el ejercicio⁴¹, con una consecuente mejora de la sensibilidad a la insulina⁴³

PGC1α: coactivador del receptor gamma 1-alfa activado por el proliferador de peroxisomas, *peroxisome proliferator-activated receptor co-activator-1α*; BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro; SNC: sistema nervioso central; FGF-21: factor de crecimiento fibroblástico 21; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; AF: actividad física; IL: interleucina; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa.

La diabetes está indudablemente relacionada con una mayor incidencia de demencia, por medio de mecanismos como el deterioro vascular, procesos proinflamatorios y la toxicidad hiperglucémica. La AF por un lado atenúa los factores de riesgo vascular, pero además mejora la salud vascular por un mecanismo de estimulación de la angiogénesis y función endotelial, favorece la homeostasis de la glucosa y disminuye los índices de obesidad¹⁹.

Función vascular

La enfermedad de Alzheimer comparte mecanismos fisiopatológicos y factores de riesgo con la enfermedad cardiovascular. El daño neuronal y los procesos neurodegenerativos provocan una disrupción de la BHE y la unidad neurovascular, que a su vez conducen al daño endotelial y una disminución del flujo vascular cerebral (FVC), alterando las respuestas hemodinámicas cerebrales⁸. La AF regular mejora la condición física cardiorrespiratoria, así como factores de riesgo vascular como la hipertensión arterial, la obesidad, el control lipídico y glucémico, pero presenta otros efectos a nivel vascular:

- Estimula la producción de sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico, que incrementan la revascularización y la angiogénesis.
- Aumenta el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor regulador de la respuesta angio-

génica al ejercicio y promotor de la integridad cerebrovascular y del FVC.

- La AF provoca el aumento de niveles de lactato, que estimula la angiogénesis mediante el aumento de VEGF.
- Disminuye los niveles de endotelina (péptido relacionado con la fragilidad vascular observada en la enfermedad de Alzheimer y que promueve vasoconstricción y aumento del tono vascular)

La AF aeróbica produce un incremento en el FVC en ancianos sanos⁶⁴, así como en individuos con deterioro cognitivo, estando en estos la magnitud del incremento relacionada con mejora en la función mnésica⁶⁵.

Función mitocondrial y estrés oxidativo

El estrés oxidativo es un rasgo característico de la patogenia de la enfermedad de Alzheimer⁶⁶, especialmente acusado por la disfunción mitocondrial, la activación de la microglía y la acumulación de metales en la proximidad de las placas de β-amiloide⁶⁷. El ejercicio regular produce pequeñas cantidades de especies reactivas de oxígeno que, a su vez, activan vías de señalización que regulan al alza mecanismos endógenos en diversos tejidos, aumentando las defensas antioxidativas, la actividad de la superóxido dismutasa y de la glutatión peroxidasa^{42,67}.

En la enfermedad de Alzheimer se produce una disfunción mitocondrial incluso en fases muy precoces⁶⁸. La AF favorece la plasticidad mitocondrial, su biogénesis y respiración, así como la capacidad antioxidante, la afinidad mitocondrial por el oxígeno y el rendimiento aeróbico⁴². Asimismo, el ejercicio estimula la fisión mitocondrial e inhibe la fisión exagerada (relacionada con la edad y las patologías neurodegenerativas). La realización de AF intensa durante un breve periodo de tiempo ha demostrado incrementar la biogénesis y la eficiencia mitocondrial⁴².

Actividad física y proteína amiloide

Estudios realizados en modelos animales han demostrado que la AF puede disminuir los niveles de β -amiloide⁶⁹. Por otro lado, la actividad de la enzima BACE1 se inhibe en situaciones con niveles de colesterol bajos⁸ y el procesamiento de la PPA puede alterarse en relación con obesidad y resistencia a la insulina⁴⁸. En todo caso, el mecanismo por el cual la AF puede influir sobre el depósito de proteína β -amiloide no está aclarado, pudiendo tener relación con BDNF. Por medio de la acción de la α -secretasa, el BDNF provoca un aumento del procesamiento de la PPA y una disminución de la acumulación de la proteína β -amiloide⁷⁰.

En este sentido, un estudio realizado dentro del proyecto DIAN (comentado anteriormente) objetivó que los portadores de algunas de las mutaciones que no seguían las recomendaciones de la OMS presentaban un nivel medio mayor de amiloide cerebral⁷¹. La relación esperable entre una mayor carga de amiloide en PET y la edad esperada de inicio no se producía en los portadores que realizaban más AF, mientras que en los individuos que realizaban menor AF la enfermedad seguía su curso habitual. Al contrario que en otros estudios⁷², no se encontró una relación entre AF y niveles de β -amiloide 42/tau en líquido cefalorraquídeo, postulando que la AF juega un papel disminuyendo el depósito de β -amiloide soluble en la placa, más que en la modulación de la producción de esta.

CONCLUSIONES

La conducta sedentaria puede aumentar el riesgo de demencia hasta en un 30%. Por el contrario, la realización de AF reduce la probabilidad de presentar deterioro cognitivo. La mayor evidencia es para el ejercicio regular, presenta un efecto dosis-dependiente y es útil en cualquier momento de la vida, pero existen datos positivos incluso con actividad de baja frecuencia. Este beneficio se pone de manifiesto especialmente en aquellos individuos con riesgo genético de desarrollar enfermedad de Alzheimer.

Dado que la AF pone en marcha una compleja red de acciones biológicas con intercambios, retroalimentación y activaciones transitorias, es muy compleja la me-

todología de su valoración en estudios observacionales o de intervención. Es crucial la realización de estudios epidemiológicos bien diseñados, con valoraciones basales y continuadas, métodos objetivos de valoración de AF y larga duración.

La prevención de la demencia es una posibilidad real y un deber para la comunidad médica. La evidencia actual lamentablemente es poco conocida. En el informe anual de la *Alzheimer's Association* en 2019 se publicó una encuesta global sobre actitudes hacia la demencia⁷³ en la que casi el 80% de los encuestados referían estar preocupados por desarrollar demencia, pero dos tercios lo relacionaban con un proceso de envejecimiento y un 25% pensaban que no hay nada que se pueda hacer para prevenirla. Más preocupante resulta que un 62% de los profesionales sanitarios que respondieron a esa encuesta contestaron afirmativamente a la cuestión acerca de si la demencia forma parte del envejecimiento normal. Este estudio nos revela por un lado la gran preocupación social que genera la demencia, pero, al mismo tiempo, el gran desconocimiento que existe sobre aspectos fundamentales de esta.

Debemos poner en marcha estrategias de prevención de la demencia de manera multimodal² con cambios fundamentales en los hábitos de vida. De esta manera podremos mejorar su eficacia e intentar alcanzar objetivo de aumentar la «expectativa de vida saludable» y disminuir los «años vividos con discapacidad» (11 años de media en los países de renta alta), teniendo en cuenta que la demencia es una de las principales causas de discapacidad en las personas mayores. En particular, es urgente poner en marcha planes globales de promoción de la salud y acción social dirigidos a la población más vulnerable. Los factores de riesgo para la demencia suelen agruparse alrededor de la desigualdad², por lo que debemos crear entornos en los que realizar AF sea el modelo que seguir, fomentando por ejemplo modos de transporte no motorizados y promoviendo la participación de la población en actividades recreativas y de ocio activas durante todas las etapas de la vida.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

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

Confidencialidad de los datos.

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado.

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

BIBLIOGRAFÍA

- Patterson C. World Alzheimer Report 2018. London: Alzheimer's Disease International; 2018.
- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-46.
- Lourida I, Hannon E, Littlejohns TJ, Langa KM, Hyppönen E, Kuzma E, et al. Association of lifestyle and genetic risk with incidence of dementia. *JAMA*. 2019;322(5):430-7.
- Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):788-94.
- Buchman AS, Boyle PA, Yu L, Shah RC, Wilson RS, Bennett DA. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology*. 2012;78(17):1323-9.
- Palta P, Sharrett AR, Gabriel KP, Gottesman RF, Folsom AR, Power MC, et al. Prospective analysis of leisure-time physical activity in midlife and beyond and brain damage on MRI in older adults. *Neurology*. 2021;96(7):e964-e974.
- Joyner MJ, Green DJ. Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. *J Physiol*. 2009;587(Pt 23):5551-8.
- López-Ortiz S, Pinto-Fraga J, Valenzuela PL, Martín-Hernández J, Seisdedos MM, García-López O, et al. Physical exercise and Alzheimer's disease: Effects on pathophysiological molecular pathways of the disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):2897.
- Valenzuela PL, Castillo-García A, Morales JS, de la Villa P, Hampel H, Emanuele E, et al. Exercise benefits on Alzheimer's disease: State-of-the-science. *Ageing Res Rev*. 2020;62:101108.
- Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985;100(2):126-31.
- Ruiz JR, España Romero V, Castro Piñero J, Artero EG, Ortega FB, Cuenca García M, et al. Batería ALPHA-Fitness: test de campo para la evaluación de la condición física relacionada con la salud en niños y adolescentes. *Nutr. Hosp*. 2011;26(6):1210-4.
- World Health Organization. Physical activity [Internet]. World Health Organization; 22/nov/2020. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
- Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. *Lancet Glob Health*. 2018;6(10):e1077-e1086.
- Global action plan on physical activity 2018-2030: more active people for a healthier world. Ginebra: World Health Organization; 2018.
- Fiuza-Luces C, Santos-Lozano A, Joyner M, Carrera-Bastos P, Picazo O, Zugaza JL, et al. Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(12):731-43.
- Yan S, Fu W, Wang C, Mao J, Liu B, Zou L, et al. Association between sedentary behavior and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):112.
- Falck RS, Davis JC, Liu-Ambrose T. What is the association between sedentary behaviour and cognitive function? A systematic review. *Br J Sports Med*. 2017;51(10):800-11.
- Engeroff T, Ingmann T, Banzer W. Physical activity throughout the adult life span and domain-specific cognitive function in old age: A systematic review of cross-sectional and longitudinal data. *Sports Med*. 2018;48(6):1405-36.
- Santos-Lozano A, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Quindós-Rubial M, Fiuza-Luces C, Cristi-Montero C, et al. Physical activity and Alzheimer disease: A protective association. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(8):999-1020.
- de Souto Barreto P, Delrieu J, Andrieu S, Vellas B, Rolland Y. Physical activity and cognitive function in middle-aged and older adults: An analysis of 104,909 people from 20 countries. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(11):1515-24.
- Tucker JM, Welk GJ, Beyer NK. Physical activity in U.S.: adults compliance with the Physical Activity Guidelines for Americans. *Am J Prev Med*. 2011;40(4):454-61.
- Frith E, Loprinzi PD. Physical activity is associated with higher cognitive function among adults at risk for Alzheimer's disease. *Complement Ther Med*. 2018;36:46-9.
- Müller S, Preische O, Sohrabi HR, Gräber S, Jucker M, Ringman JM, et al. Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN). Relationship between physical activity, cognition, and Alzheimer pathology in autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2018;14(11):1427-37.
- Blondell SJ, Hammersley-Mather R, Veerman JL. Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health*. 2014;14:510.
- Xu W, Wang HF, Wan Y, Tan CC, Yu JT, Tan L. Leisure time physical activity and dementia risk: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open*. 2017;7(10):e014706.
- Domingos C, Pêgo JM, Santos NC. Effects of physical activity on brain function and structure in older adults: A systematic review. *Behav Brain Res*. 2021;402:113061.
- Greene C, Lee H, Thuret S. In the long run: Physical activity in early life and cognitive aging. *Front Neurosci*. 2019;13:884.
- Hörder H, Johansson L, Guo X, Grimby G, Kern S, Östling S, et al. Midlife cardiovascular fitness and dementia: A 44-year longitudinal population study in women. *Neurology*. 2018;90(15):e1298-e1305.
- Najar J, Östling S, Gudmundsson P, Sundh V, Johansson L, Kern S, et al. Cognitive and physical activity and dementia: A 44-year longitudinal population study of women. *Neurology*. 2019;92(12):e1322-e1330.
- Yu L, Boyle PA, Nag S, Leurgans S, Buchman AS, Wilson RS, et al. APOE and cerebral amyloid angiopathy in community-dwelling older persons. *Neurobiol Aging*. 2015;36(11):2946-53.
- Pape SE, Baksh RA, Startin C, Hamburg S, Hithersay R, Strydom A. The association between physical activity and CAMDEX-DS changes prior to the onset of Alzheimer's disease in Down syndrome. *J Clin Med*. 2021;10(9):1882.
- Hoffmann CM, Petrov ME, Lee RE. Aerobic physical activity to improve memory and executive function in sedentary adults without cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Prev Med Rep*. 2021;23:101496.
- de Souto Barreto P, Demougeot L, Vellas B, Rolland Y. Exercise training for preventing dementia, mild cognitive impairment, and clinically meaningful cognitive decline: A systematic review and meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(11):1504-11.
- Gomes-Osman J, Cabral DF, Morris TP, McInerney K, Cahalin LP, Rundek T, et al. Exercise for cognitive brain health in aging: A systematic review for an evaluation of dose. *Neurol Clin Pract*. 2018;8(3):257-65.
- Domingos C, Pêgo JM, Santos NC. Effects of physical activity on brain function and structure in older adults: A systematic review. *Behav Brain Res*. 2021;402:113061.
- Gu Y, Beato JM, Amarante E, Chesebro AG, Manly JJ, Schupf N, et al. Assessment of leisure time physical activity and brain health in a multiethnic cohort of older adults. *JAMA Netw Open*. 2020;3(11):e2026506.
- Podewils LJ, Guallar E, Beauchamp N, Lyketos CG, Kuller LH, Scheltens P. Physical activity and white matter lesion progression: assessment using MRI. *Neurology*. 2007;68(15):1223-6.
- Burzynska AZ, Wong CN, Chaddock-Heyman L, Olson EA, Gothe NP, Knecht A, et al. White matter integrity, hippocampal volume, and cognitive performance of a world-famous nonagenarian track-and-field athlete. *Neurocase*. 2016;22(2):135-44.
- McGregor KM, Zlatar Z, Kleim E, Sudhyadhom A, Bauer A, Phan S, et al. Physical activity and neural correlates of aging: a combined TMS/fMRI study. *Behav Brain Res*. 2011;222(1):158-68.
- Yuki A, Lee S, Kim H, Kozakai R, Ando F, Shimokata H. Relationship between physical activity and brain atrophy progression. *Med Sci Sports Exerc*. 2012;44(12):2362-8.
- Hawley JA, Hargreaves M, Joyner MJ, Zierath JR. Integrative biology of exercise. *Cell*. 2014;159(4):738-49.
- Burtscher J, Millet GP, Place N, Kayser B, Zanou N. The muscle-brain axis and neurodegenerative diseases: The key role of mitochondria in exercise-induced neuroprotection. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6479.
- Pedersen BK. Physical activity and muscle-brain crosstalk. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(7):383-92.
- Nakajima K, Takeoka M, Mori M, Hashimoto S, Sakurai A, Nose H, et al. Exercise effects on methylation of ASC gene. *Int J Sports Med*. 2010;31(9):671-5.
- Mee-Inta O, Zhao ZW, Kuo YM. Physical exercise inhibits inflammation and microglial activation. *Cells*. 2019;8(7):691.
- Ferris LT, Williams JS, Shen CL. The effect of acute exercise on serum brain-derived neurotrophic factor levels and cognitive function. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(4):728-34.
- Liu PZ, Nusslock R. Exercise-mediated neurogenesis in the hippocampus via BDNF. *Front Neurosci*. 2018;12:52.
- MacPherson REK. Filling the void: a role for exercise-induced BDNF and brain amyloid precursor protein processing. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017;313(5):R585-R593.
- Knaepen K, Goekint M, Heyman EM, Meeusen R. Neuroplasticity - exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: a systematic review of experimental studies in human subjects. *Sports Med*. 2010;40(9):765-801.
- Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *J Psychiatr Res*. 2015;60:56-64.
- Ng TKS, Ho CSH, Tam WWS, Kua EH, Ho RC. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels in patients with Alzheimer's disease (AD): A systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):257.
- Miyamoto-Mikami E, Sato K, Kurihara T, Hasegawa N, Fujie S, Fujita S, et al. Endurance training-induced increase in circulating irisin levels is associated with reduction of abdominal visceral fat in middle-aged and older adults. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120354.

53. Lourenco MV, Frozza RL, de Freitas GB, Zhang H, Kincheski GC, Ribeiro FC, et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nat Med.* 2019;25(1):165-75.
54. Moon HY, Becke A, Berron D, Becker B, Sah N, Benoni G, et al. Running-induced systemic cathepsin B secretion is associated with memory function. *Cell Metab.* 2016;24(2):332-40.
55. Zhang D, Tang Z, Huang H, Zhou G, Cui C, Weng Y, et al. Metabolic regulation of gene expression by histone lactylation. *Nature.* 2019;574(7779):575-80.
56. Mujica-Parodi LR, Amgalan A, Sultan SF, Antal B, Sun X, Skiena S, et al. Diet modulates brain network stability, a biomarker for brain aging, in young adults. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(11):6170-7.
57. Bartel DP. Metazoan MicroRNAs. *Cell.* 2018;173(1):20-51.
58. Aimone JB, Li Y, Lee SW, Clemenson GD, Deng W, Gage FH. Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition. *Physiol Rev.* 2014;94(4):991-1026.
59. Aimone JB, Deng W, Gage FH. Resolving new memories: a critical look at the dentate gyrus, adult neurogenesis, and pattern separation. *Neuron.* 2011;70(4):589-96.
60. Vivar C, van Praag H. Running changes the brain: the long and the short of it. *Physiology (Bethesda).* 2017;32(6):410-24.
61. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Huttner HB, et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell.* 2013;153(6):1219-27.
62. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(7):3017-22.
63. Bouzid MA, Filaire E, Matran R, Robin S, Fabre C. Lifelong voluntary exercise modulates age-related changes in oxidative stress. *Int. J. Sport Med.* 2018;39:21-8.
64. Dougherty RJ, Ellingson LD, Schultz SA, Boots EA, Meyer JD, Lindheimer JB, et al. Meeting physical activity recommendations may be protective against temporal lobe atrophy in older adults at risk for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst).* 2016;4:14-7.
65. Thomas BP, Tarumi T, Sheng M, Tseng B, Womack KB, Cullum CM, et al. Brain perfusion change in patients with mild cognitive impairment after 12 months of aerobic exercise training. *J Alzheimers Dis.* 2020;75(2):617-31.
66. Rottkamp CA, Nunomura A, Raina AK, Sayre LM, Perry G, Smith MA. Oxidative stress, antioxidants, and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2000;14(Suppl 1):S62-S66.
67. Jurcau A. The role of natural antioxidants in the prevention of dementia-where do we stand and future perspectives. *Nutrients.* 2021;13(2):282.
68. Beal MF. Mitochondria take center stage in aging and neurodegeneration. *Ann Neurol.* 2005;58:495-505.
69. Adlard PA, Perreau VM, Pop V, Cotman CW. Voluntary exercise decreases amyloid load in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2005;25(17):4217-21.
70. Nigam SM, Xu S, Kritikou JS, Marosi K, Brodin L, Mattson MP. Exercise and BDNF reduce A β production by enhancing α -secretase processing of APP. *J Neurochem.* 2017;142(2):286-96.
71. Brown BM, Sohrabi HR, Taddei K, Gardener SL, Rainey-Smith SR, Peiffer JJ, et al. Dominantly inherited Alzheimer network. Habitual exercise levels are associated with cerebral amyloid load in presymptomatic autosomal dominant Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2017;13(11):1197-206.
72. Law LL, Rol RN, Schultz SA, Dougherty RJ, Edwards DF, Kosciak RL, et al. Moderate intensity physical activity associates with CSF biomarkers in a cohort at risk for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst).* 2018;10:188-95.
73. Informe Mundial sobre el Alzheimer 2019. Actitudes hacia la demencia [Internet]. Londres, Reino Unido: Alzheimer Disease International; 2019. Disponible en: <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2019-Spanish-Summary.pdf>



Prevención de la demencia: papel de la nutrición y los factores de riesgo vascular

Dementia prevention: The role of nutrition and vascular risk factors

María S. Manzano Palomo¹ y Carmen Terrón²

¹Sección de Neurología, Hospital Infanta Leonor; ²Unidad de Deterioro Cognitivo y Demencias, Servicio de Neurología, Hospital Nuestra Señora del Rosario y Hospital Sanitas La Zarzuela, Madrid

Resumen

La demencia es una entidad potencialmente prevenible. Se estima que los factores de riesgo modificables pueden impactar hasta en un 40% del desarrollo de una demencia. Incidir en su concepto, los esfuerzos colaborativos internacionales para el desarrollo de estrategias adecuadas y no cesar en la investigación sobre intervenciones multimodales son los principales aspectos que abordar en el presente trabajo, que enfatiza el control de los factores de riesgo vascular y la nutrición entre los factores de riesgo modificables, así como su efecto positivo en la prevención del deterioro cognitivo ligero y la demencia, según estudios y ensayos clínicos.

Palabras clave: Prevención. Demencia. Alzheimer. Nutrición. Intervenciones multimodales.

Abstract

Dementia is a potentially preventable entity. It is estimated that modifiable risk factors can impact up to 40% of the development of dementia. Insisting about this concept, as well as international collaborative efforts for the development of adequate strategies and not ceasing research on multimodal interventions, are the main aspects to be addressed in this work, which emphasizes the control of vascular risk factors and nutrition among modifiable risk factors, as well as their positive effect on the prevention of mild cognitive impairment and dementia, according to studies and clinical trials.

Keywords: Prevention. Dementia. Alzheimer. Nutrition. Multimodal interventions.

Autor de correspondencia:
María Sagrario Manzano Palomo
E-mail: sagmanpal@gmail.com

Fecha de recepción: 01-11-2021
Fecha de aceptación: 15-11-2021
DOI: 10.24875/KRANION.M21000009

Disponible en internet: 24-12-2021
Kranion. 2021;16:98-105
www.kranion.es

INTRODUCCIÓN

Se estima que los casos de enfermedad de Alzheimer (EA) en todo el mundo ascienden a 46,8 millones, una cifra que se duplicará cada 20 años para llegar a 131,5 millones en 2050. Sin embargo, estudios recientes indican que desde hace aproximadamente 20 años y gracias a un aumento de la calidad de vida en pacientes con EA, se observará una disminución en la incidencia de demencia en países de ingresos altos, lo que refleja una mejor atención médica¹.

La cohorte del *Framingham Heart Study*² desde 1975 hasta su publicación en 2016 incluyó a 5.205 personas de 60 años o mayores. Siguiendo las cifras publicadas de prevalencia de demencia, la ratio ajustada por edad y sexo fue de:

- 3,6 por 100 personas durante la primera época (1970-1980).
- 2,8 por 100 personas durante la segunda época (1980-1990).
- 2,2 por 100 personas durante la tercera época (1990-2000).
- 2,0 por 100 personas durante la cuarta época (2000-2010).

La incidencia durante la primera época se redujo en la segunda época un 22%, en la tercera época un 38% y en la cuarta época un 44%. Todo ello gracias a un buen control de los factores de riesgo (FR) vascular. Al hilo de este dato, profundizamos en el papel la prevención en la demencia.

CONCEPTO DE PREVENCIÓN

The National Institute of Health define *precision medicine* como una aproximación emergente para tratar y prevenir una enfermedad, y tiene en cuenta la variabilidad individual en genes, ambiente y estilos de vida para cada persona³.

El APC (*Alzheimer's Prevention Clinic*)³ ideó una misión desde 2013: mitigar el riesgo de EA de inicio tardío, aplicando estrategias de manejo clínico individualizadas hacia la prevención primaria, secundaria y terciaria mientras se estudian comparativamente su efectividad.

Por tanto, las *individualized multidomain interventions* pueden mejorar la cognición y reducir los índices de riesgo EA/vascular en pacientes en riesgo para EA.

En un artículo de *Lancet* publicado en 2017⁴ se explicaron los mecanismos cerebrales relacionados con las estrategias preventivas en demencia. Por un lado, se produce un aumento de la reserva cognitiva, gracias a la estimulación cognitiva, nivel educativo y audición conservada. Por otro se han visto cambios a nivel cerebral, con niveles bajos de actividad inflamatoria y daño vascular neurotóxico, vascular y por estrés oxidativo, favorecido por los FR vascular, fumar y sobrepeso. Todos estos mecanismos se ven beneficiados por la práctica de ejercicio, dieta saludable y una adecuada red social, reduciendo por tanto también la depresión y ansiedad.

TABLA 1. Factores de riesgo en demencia

Edad temprana	Bajo nivel educativo	7%
Edad media	Hipoacusia	8%
	Traumatismo craneoencefálico	3%
	Hipertensión arterial	2%
	Alcohol (> 21 unidades/semana)	1%
	Obesidad	1%
Edad tardía	Tabaquismo	5%
	Depresión	4%
	Aislamiento social	4%
	Inactividad física	2%
	Polución ambiental	2%
	Diabetes	1%
Potencialmente modificable		40%
Riesgo desconocido		60%

Adaptada de Livingston, et al., 2020⁵.

En la tabla 1 vemos estos efectos, potencialmente reversibles, que pueden aparecer a lo largo de la vida de un paciente y los que son más relevantes dependiendo de la edad. El porcentaje de «peso específico» de cada uno en su impacto en el desarrollo de demencia lo podemos ver en la tabla 2⁵.

Respecto a los mecanismos implicados en la prevención, la comisión de *Lancet*⁵ divide, por un lado, los factores implicados en la reducción del daño patológico y por otro los que inciden en el mantenimiento de la reserva cognitiva, siendo algunos con una potencial dualidad de acción, nos referimos al ejercicio físico, la reducción de la depresión y del consumo de alcohol (Fig. 1).

Factores de riesgo vascular y prevención

Vamos a centrar la atención en los principales FR vascular y su papel en la prevención de la demencia.

La diabetes mellitus (glucemia elevada, resistencia a la insulina y síndrome metabólico): 2-5 más riesgo, relacionado con la amiloidogénesis

La diabetes *mellitus* (DM), además de la hipertensión arterial (HTA) y la hiperlipidemia (HL), supone la tercera diana principal de los ensayos clínicos de prevención en EA. Uno de los ensayos más destacados es el denominado ACCORD-MIND (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes trial with Memory in Diabetes*)⁶. En este trabajo se incluyeron pacientes con DM y hemoglobina

TABLA 2. Riesgo relativo para demencia y PAF (fracción atribuible de población) para los 12 factores de riesgo de la demencia. Los datos son riesgo relativo (IC 95%) o porcentaje. PAF ponderado general: 39,7%

	Riesgo relativo para demencia (IC 95%)	Prevalencia del factor de riesgo	Comunalidad	PAF no ponderado	PAF* ponderado
Edad temprana (< 45 años)					
Baja escolaridad	1,6 (1,3-2,0)	40,0%	61,2%	19,4%	7,1%
Edad media (45-65 años)					
Hipoacusia	1,9 (1,4-2,7)	31,7%	45,6%	22,2%	8,2%
Traumatismo craneoencefálico	1,8 (1,5-2,2)	12,1%	55,2%	9,2%	3,4%
Hipertensión arterial	1,6 (1,2-2,2)	8,9%	68,3%	5,1%	1,9%
Alcohol (> 21 unidades/semana)	1,2 (1,1-1,3)	11,8%	73,35	2,1%	0,8%
Obesidad (IMC ≥ 30)	1,6 (1,3-1,9)	3,4%	58,5%	2%	0,7%
Edad tardía (> 65 años)					
Tabaquismo	1,6 (1,2-2,2)	27,4%	62,3%	14,1%	5,2%
Depresión	1,9 (1,6-2,3)	13,2%	69,8%	10,6%	3,9%
Aislamiento social	1,6 (1,3-1,9)	11,0%	28,1%	4,2%	3,5%
Inactividad física	1,4 (1,2-1,7)	17,7%	55,2%	9,6%	1,6%
Diabetes	1,5 (1,3-1,8)	6,4%	71,4%	3,1%	1,1%
Polución ambiental	1,1 (1,1-1,1)	75,0%	13,3%	6,3%	2,3%

*El PAF ponderado es la contribución relativa de cada factor de riesgo al PAF total cuando se ajusta por comunalidad.

IC: intervalo de confianza; PAF: fracción atribuible de población; IMC: índice de masa corporal.

Adaptada de Livingston, et al., 2020⁵.

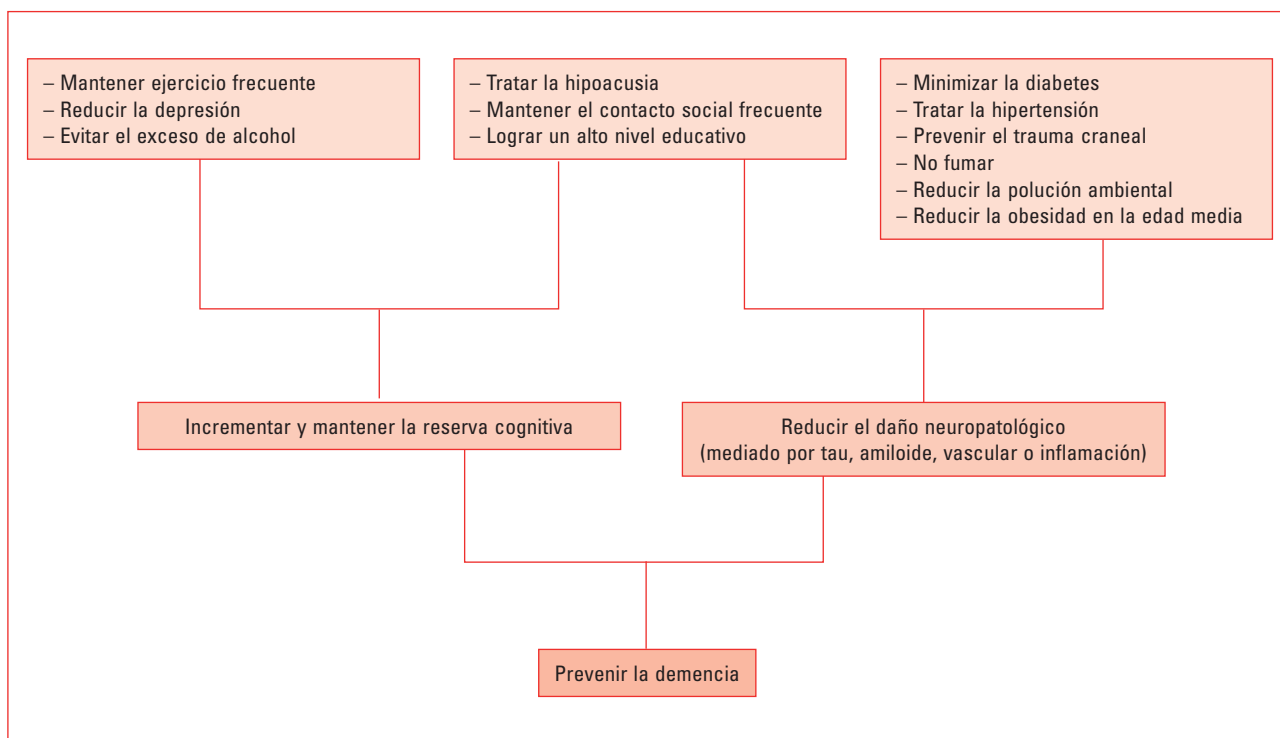


FIGURA 1. Posibles mecanismos que aumentan o mantienen la reserva cognitiva y reducen el riesgo de los factores de riesgo potencialmente modificables en demencia (adaptada de Livingston, et al., 2020⁵).

glucosilada entre el 7 y 7,9%. Se intensificó el tratamiento hasta lograr cifras inferiores al 6%. Durante 40 meses se midieron volúmenes cerebrales mediante resonancia magnética y se evaluó la capacidad cognitiva mediante *Digit Symbol Substitution Test* (DSST), *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT) y test de Stroop.

Se demostró que el grupo mejor tratado poseía mejores volúmenes cerebrales globales, aunque no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones cognitivas. A su vez, en el seguimiento se realizaron subestudios y en aquellos sujetos donde el manejo de la HTA fue más intenso (cifras de tensión arterial sistólica [TAS] < 120 mmHg, frente al estándar por debajo de 140 mmHg) o el de la HL fue más estricto (lipoproteínas de baja densidad < 100 mg/dl), tampoco se observaron diferencias en las puntuaciones cognitivas, permaneciendo este hecho aún por demostrar⁷.

La controversia de los resultados de los abordajes unimodales no debe hacernos pensar su ineficacia. El principal problema, en muchas ocasiones, es metodológico o de sesgos de selección de la población diana del estudio.

Tensión arterial: factor de riesgo en edad media

La HTA es el principal FR en la prevención de la EA y la demencia en general. El ensayo *Syst-Eur: The Systolic Hypertension in Europe trial*⁸, que comenzó en 1988, terminó en 1997 y se publicó en 1998. Se denominó *the vascular dementia project* y en él se demostró el impacto positivo del control de la tensión en la incidencia de ictus.

A su vez, se subanalizó una cohorte de individuos sin demencia y con 60 años o más en la que se efectuó intervención para el control tensional con fármacos como nitrendipino (10-40 mg/día), enalapril (5-20 mg/día), hidroclorotiazida (12,5-25 mg/día) o combinaciones para lograr una TAS < 150 mmHg. La escala que se empleó fue el MMSE (*Mini-Mental State Exam* de Folstein). Tras dos años de intervención y seguimiento se redujo la incidencia de demencia un 50%, pasando de 7,7 casos por 1.000 pacientes/año a 3,8 casos. Se calculó finalmente que de cada 1.000 personas tratadas de HTA por cada cinco años, 19 casos de demencia podrían prevenirse.

Dislipemia

La hiperlipemia se ha evaluado desde el punto de vista de la prevención en demencias mediante intervenciones farmacológicas con estatinas. El *Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group* ha revisado estos ensayos⁹. Los dos ensayos más robustos son *The Heart Protection Study* (HPS) *2002 trial* y *The Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk* (PROSPER) *2002 trial*.

El ensayo HPS¹⁰ incluyó población con enfermedad coronaria o diabetes de entre 40 y 80 años, del Reino Unido, y el tratamiento fue simvastatina 40 mg al día frente a placebo durante cinco años. No se observaron diferencias respecto a la incidencia de demencia ni en el rendimiento cognitivo.

El ensayo PROSPER¹¹ fue un ensayo clínico de sujetos con MMSE ≥ 24, con edades comprendidas entre los 70 y 82 años. Se comparó pravastatina 40 mg al día frente a placebo durante tres años. Los resultados fueron similares al ensayo previo.

Por tanto, ningún ensayo ha demostrado, hasta ahora, beneficio de las estatinas en la prevención de la demencia como abordaje unimodal.

Nutrición y prevención

La dieta y el ejercicio, ligados a menudo a beneficios vasculares, son dos elementos clave de los ensayos de prevención en Alzheimer.

La intervención nutricional más prometedora es la dieta mediterránea, rica en frutas y verduras, combinada con aceite de oliva y pescado, así como bajas cantidades de carne y vino¹². En este sentido, el estudio español PREDIMED¹³ comparó dos intervenciones nutricionales (una suplementada con aceite de oliva virgen extra y otra con nueces) frente a una dieta baja en grasas. Como conclusiones, se pudo demostrar una mejoría cognitiva (según el MMSE y el Test del reloj) en los grupos de dieta enriquecida durante el seguimiento a 6,5 años.

Otro trabajo efectuado por un grupo francés, publicado en 2009, denominado el «Estudio de las 3 ciudades (3C)»¹⁴, demostró que el grupo con adherencia a la dieta mediterránea presentaba un menor declinar cognitivo medido por MMSE.

¿CÓMO Y CUÁNDO PREVENIR? METAANÁLISIS CENTRADOS EN PREVENCIÓN

Quizás uno de los principales problemas comienza en el diagnóstico, ya que existen diferencias en cuanto a la definición de EA según los dos principales grupos de estudio¹⁵.

La *National Institute on Aging* y la *Alzheimer's Association* (NIA-AA) afirman que la EA comienza con los cambios neuropatológicos, por lo que las estrategias de prevención secundaria se iniciarían cuando se evidencian los primeros cambios a nivel cerebral. La prevención terciaria comenzará con los síntomas clínicos. Para el *International Working Group* (IWG), la EA comienza con los síntomas clínicos, por lo que las estrategias de prevención primaria y terciaria se implementarían más tarde.

METAANÁLISIS CENTRADOS EN PREVENCIÓN

El metaanálisis publicado más recientemente sobre prevención en Alzheimer concluye las siguientes recomendaciones, en forma de 21 sugerencias, sobre los factores a considerar como modificables¹⁶.

- Diez con nivel de recomendación 1A: educación, actividad cognitiva, índice de masa corporal (IMC) elevado en edad avanzada, hiperhomocisteinemia, depresión, estrés, DM, traumatismo craneoencefálico (TCE), HTA en la edad media e hipotensión ortostática.
- Nueve con nivel 1B: obesidad en la edad media, pérdida de peso en edad avanzada, ejercicio físico, tabaquismo, sueño, enfermedad cerebrovascular, fragilidad, fibrilación auricular y vitamina C.
- Dos no se recomiendan: terapia hormonal sustitutiva (3 AZ) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (3B).

LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD Y PREVENCIÓN. THE LANCET COMMISSIONS

Considerando las publicaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2019)¹⁷ junto con las de la Comisión de Lancet (2020)⁵ centradas en prevención, se recogen recomendaciones tanto de índole poblacional como a título individual cuyo objetivo común es minimizar los FR potencialmente modificables que impactan en el desarrollo de enfermedades que cursan con demencia.

Lancet Comission 2020⁵

La Comisión de Lancet incluye en su publicación del 2020 tres nuevos FR modificables: excesivo alcohol, TCE y polución ambiental. Al final, suman un total de 12 FR modificables que podrían prevenir o retrasar el 40% de las demencias. Se precisa ser ambiciosos en la prevención: la prevención se trata de política y de individuos. Por otro lado, también abordan la desigualdad y proteger a las personas con demencia.

- Especificaciones para los FR a lo largo de la vida:
 - Objetivo de mantener la TAS \leq 130 mmHg desde los 40 años.
 - Uso de audífonos.
 - Reducir la exposición a contaminación ambiental y al humo del tabaco.
 - Prevenir el TCE.
 - Limitar el uso de alcohol.
 - Evitar el tabaquismo.
 - Procurar la escolarización primaria y secundaria a los niños.

- Reducir la obesidad y la diabetes. Mantener actividad física hasta el final de la vida.
- Aconsejar sobre la reducción del riesgo como el sueño, estilos de vida y mejora del estado de salud general.
- Para aquellos que padecen demencia, las recomendaciones son:
 - Proporcionar cuidados posdiagnóstico de manera holística.
 - Manejar los síntomas neuropsiquiátricos.
 - Cuidar a los cuidadores y a las familias.

Estrategias recomendadas para reducir el riesgo de demencia⁵

POBLACIÓN GENERAL

- Priorizar la educación infantil para todos.
- Implementar políticas de salud públicas para reducir el riesgo de HTA en la población general.
- Desarrollar políticas para favorecer la actividad física, social y cognitiva a lo largo de la vida (sin evidencia de que algunas actividades sean más protectoras).
- Control de FR que ocasionen pérdida auditiva a lo largo de la vida.
- Reducir el riesgo de trauma craneal.
- Políticas nacionales e internacionales para reducir la exposición ambiental a la polución.
- Continuar con los esfuerzos nacionales e internacionales para reducir la exposición al tabaco, tanto a niños como adultos.

DIRIGIDO A INDIVIDUOS

- Tratar la HTA (TAS \leq 130 mmHg en edad media).
- Usar audífonos en hipoacusia.
- Evitar ingesta enólica \geq 21 unidades por semana.
- Prevenir el trauma craneal en individuos de riesgo.
- Abandonar el tabaco.
- Reducir la obesidad y su condición asociada, la DM.
- Actividad física mantenida en la edad media y en edad avanzada.

INTERVENCIONES MULTIMODALES. ¿SON VIABLES LOS ENSAYOS CLÍNICOS CENTRADOS EN PREVENCIÓN?¹⁸

En la publicación de 2020 sobre si es posible realizar ensayos de prevención en demencias se incluyen los siguientes puntos clave:

- Los grandes ensayos clínicos realizados en infarto agudo de miocardio e ictus deben ser aplicables a la prevención de demencia.

- El tamaño muestral, la duración y el seguimiento que se precisa en prevención en demencias es el mayor reto. La identificación real de las poblaciones en riesgo debe ser lo más importante.
- Los pacientes y las familias dan prioridad a la pérdida de funcionalidad. Por tanto, debe ser medida con menos variabilidad que las pruebas cognitivas. Sus conclusiones finales son:
- Los ensayos clínicos centrados en prevención en demencias son el gran reto.
- Las poblaciones de más riesgo pueden identificarse mediante variables clínicas.
- Los participantes con esas comorbilidades podrían tener un riesgo similar a los portadores de APOE ε4.
- Se estima que deben reclutarse al menos 8.342 participantes para obtener resultados.
- Para lograr objetivos se debe involucrar a un gran número de participantes mediante consorcios internacionales.

CONSORCIOS INTERNACIONALES: EDPI (EUROPEAN DEMENTIA PREVENTION INITIATIVE), EPAD (EUROPEAN PREVENTION OF ALZHEIMER DEMENTIA), THE WORLD WIDE FINGERS¹⁹

EPDI (European Dementia Prevention Initiative)²⁰

En el año 2011, el *European Dementia Prevention Initiative* (EDPI)²¹ celebrado en Estocolmo puso en conocimiento tres grandes ensayos clínicos centrados en la prevención de las demencias: *Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care study* (PreDIVA), *Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability* (FINGER) y *Multidomain Alzheimer Preventive Trial* (MAPT).

Estos tres ensayos multicéntricos tenían como común denominador resaltar la importancia de las colaboraciones internacionales y la estandarización en el diseño de los estudios¹².

PreDIVA²²

Ensayo a seis años, iniciado en 2006, en sujetos con edades comprendidas entre los 70 y 78 años, sin demencia y con MMSE > 23. Se incluyó en su seguimiento: control de FR vascular por enfermería, dieta y ejercicio. Finalmente, los resultados no arrojaron diferencias significativas y se atribuyó a escasas diferencias entre el grupo activo y el control a la hora de detectar cambios.

FINGER²³

Comenzó en 2009, con sujetos de edades entre 60 y 75 años, con un periodo de dos años de intervención, prorrogable cinco años más. Entre las intervenciones destacan: control de FR vascular, dieta, ejercicio y entrenamiento cognitivo. Se incluyó a los participantes según un CAIDE (*Cardiovascular Risk Factors, Aging and Incidence of Dementia*) > 6. Se han logrado objetivos de mejora en funciones ejecutivas en sujetos con mejor control vascular²⁴. A continuación, abordaremos brevemente el proyecto *World Wide FINGERS* (WW-FINGERS), que ha puesto en marcha esta iniciativa a nivel mundial.

MAPT²⁵

Es un ensayo a tres años, iniciado en 2008, en sujetos con edad superior a 70 años y MMSE > 24. Los participantes se subdividieron en cuatro grupos: 1) suplementación con omega-3; 2) intervención multidominio (control de FR vascular, dieta, ejercicio y entrenamiento cognitivo); 3) omega-3 e intervención multidominio, y 4) placebo. No se demostró beneficio. Las intervenciones multidominio y con ácidos grasos poliinsaturados no demostraron beneficios en el declinar cognitivo.

EPAD (European Prevention of Alzheimer Dementia)²⁶

El estudio EPAD incluye diferentes cohortes, entre ellas la española, correspondiente al estudio Alfa de la Fundación Pascual Maragall. Sigue en marcha. Las tasas de reclutamiento de las diferentes cohortes son diferentes, aunque finalmente la participación es similar.

Como dato destacable, las medidas para mejorar la eficiencia en el reclutamiento para la prevención secundaria pueden incluir registros prospectivos con continua participación de los sujetos, añadiendo medidas de cribado cada vez más sensibles, como analítica de sangre, así como salvando barreras para los sujetos mayores o con baja escolaridad para que así puedan participar.

The World Wide Fingers²⁷

La prevención en demencia es crucial. Para que sea exitosa debe ser asequible, accesible, coste-eficaz y sostenible para poblaciones con diferencias culturales, económicas y sociales.

La aproximación preventiva multidominio ha probado su eficacia en enfermedades crónicas como la DM o la enfermedad cardiovascular. A su vez, su control reduce el riesgo de demencia de inicio tardío.

WW-FINGERS es una iniciativa que facilitará la identificación de aproximaciones preventivas eficaces para perfiles de riesgo específicos y coste-eficaces. El modelo WW-FINGERS puede ser llevado a cabo para integrar tratamientos farmacológicos, como el desarrollo de fármacos modificadores de la EA. Aboga por esquemas multidominio que combinen fármacos e intervenciones no farmacológicas como estrategias preventivas secundarias y terciarias dentro del espectro de la EA. La red WW-FINGERS es un gran esfuerzo de colaboración que promoverá de manera eficaz y rápida la implementación de descubrimientos en el ámbito de la investigación en prevención de las demencias.

Un ejemplo en nuestro entorno y que pertenece al proyecto WW-FINGERS lo constituye el estudio PEN-SA²⁸. Se trata de un estudio diseñado a 12 meses con 3 meses de seguimiento posterior, doble ciego, personalizado y controlado con placebo, en portadores de APO ε4 y declinar cognitivo subjetivo, en los que se va a analizar la influencia de una intervención multimodal en los estilos de vida (asesoramiento nutricional, actividad física, entrenamiento cognitivo y compromiso social) combinada con un suplemento dietético, el galato de epigallocatequina, un flavonoide derivado del té verde. Los investigadores consideran que los datos obtenidos de esta intervención serán de gran utilidad tanto para los participantes, promoviendo su adherencia a las intervenciones, como para diseñar nuevos ensayos clínicos que engloben intervenciones multicomponente de estilos de vida²⁸.

CONCLUSIONES

Los FR modificables pueden contribuir hasta en un 40% del desarrollo de las demencias. Entre ellos, los más destacables son: hipertensión arterial, obesidad, inactividad física y dieta no saludable.

La demencia es una entidad potencialmente prevenible, entendiéndose como tal el retraso del desarrollo clínico de los síntomas o los cambios biológicos subyacentes. La clave está en la resiliencia. Probablemente, las intervenciones multimodales y personalizadas son las que nos aportarán más luz en todo el proceso de convertir las demencias en un área más de la medicina personalizada. Para ello, los esfuerzos colaborativos internacionales son cruciales en la garantía del éxito.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

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

Confidencialidad de los datos

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Prince MJ. World Alzheimer Report 2015: the global impact of dementia: an analysis of prevalence, incidence, cost and trends. *Alzheimer's Disease International*; 2015.
2. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, Seshadri S. Incidence of dementia over three decades in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 2016; 374(6):523-32.
3. Isaacson RS, Hristov H, Saif N, Hackett K, Hendrix S, Melendez J, et al. Individualized clinical management of patients at risk for Alzheimer's dementia. *Alzheimers Dement*. 2019;15(12):1588-602.
4. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390(10113):2673-734.
5. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-46.
6. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, Murray AM, et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol*. 2011; 10(11):969-77.
7. Williamson JD, Launer LJ, Bryan RN, Coker LH, Lazar RM, Gerstein HC, et al. Cognitive function and brain structure in people with type 2 diabetes mellitus after intensive lowering of blood pressure and lipid levels: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174(3):324-33.
8. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998;352(9137):1347-51.
9. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(1):CD003160.
10. Heart Protection Study Collaborative G. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22.
11. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELEM, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360(9346):1623-30.
12. Hsu D, Marshall GA. Primary and secondary prevention trials in Alzheimer Disease: Looking back, moving forward. *Curr Alzheimer Res*. 2017;14(4):426-40.
13. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvadó J, San Julián B, et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(12):1318-25.
14. Feart C, Samieri C, Rondeau V, Amieva H, Portet F, Dartigues J-F, et al. Adherence to a Mediterranean diet, cognitive decline, and risk of dementia. *JAMA*. 2009; 302(6):638-48.
15. Xu W, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Tan L, et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(12): 1299-306.
16. Yu JT, Xu W, Tan CC, Andrieu S, Suckling J, Evangelou E, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(11):1201-9.

17. Risk reduction of cognitive decline and dementia. WHO Guidelines [Internet]. World Health Organization; 2019 [acceso: 8 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/Dementia_Guidelines_Evidence_Profiles.pdf?ua=1
18. Whiteley WN, Anand S, Bangdiwala SI, Bosch J, Canavan M, Chertkow H, et al. Are large simple trials for dementia prevention possible? *Age Ageing*. 2020;49(2):154-60.
19. Hsu D, Marshall GA. Primary and secondary prevention trials in Alzheimer Disease: Looking back, moving forward. *Curr Alzheimer Res*. 2017;14(4):426-40.
20. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol*. 2016;15(5):455-532.
21. Richard E, Andrieu S, Solomon A, Mangialasche F, Ahtiluoto S, Moll van Charante EP, et al. Methodological challenges in designing dementia prevention trials - the European Dementia Prevention Initiative (EDPI). *J Neurol Sci*. 2012;322(1-2):64-70.
22. Richard E, van den Heuvel E, Moll van Charante EP, Achthoven L, Vermeulen M, Bindels PJ, et al. Prevention of dementia by intensive vascular care (PreDIVA): a cluster-randomized trial in progress. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009;23(3):198-204.
23. Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, Ngandu T, Lehtisalo J, Antikainen R, et al. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): study design and progress. *Alzheimers Dement*. 2013;9(6):657-65.
24. Solomon A, Levälähti E, Soininen H, Tuomilehto J. A multidomain, two-year, randomized controlled trial to prevent cognitive impairment: the FINGER study. *Alzheimers Dement*. 2014;10:P137-P138.
25. Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Dantoine T, Dartigues JF, Touchon J, Vellas B; MAPT Study Group. Commentary on "A roadmap for the prevention of dementia II. Leon Thal Symposium 2008." The Multidomain Alzheimer Preventive Trial (MAPT): a new approach to the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2009;5(2):114-21.
26. Vermunt L, Muniz-Terrera G, ter Meulen L, Veal C, Blennow K, Campbell A, et al. Prescreening for European Prevention of Alzheimer Dementia (EPAD) trial-ready cohort: impact of AD risk factors and recruitment settings. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):8.
27. Rosenberg A, Mangialasche F, Ngandu T, Solomon A, Kivipelto M. Multidomain Interventions to Prevent Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Dementia: From FINGER to World-Wide FINGERS. *J Prev Alzheimers Dis*. 2020;7(1):29-36.
28. Forcano L, Fauria K, Soldevila-Domenech N, Minguillón C, Lorenzo T, Cuenca-Royo A, et al.; PENSA Study Group. Prevention of cognitive decline in subjective cognitive decline APOE ε4 carriers after EGCG and a multimodal intervention (PENSA): Study design. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2021;7(1):e12155.



Rizatriptán: nuevos retos para un viejo amigo

Rizatriptan: New challenges for an old friend

Jaime Algorta¹ y David Ezpeleta²

¹Departamento Médico, Exeltis Healthcare SL, Alcobendas;

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

Resumen

El grupo farmacológico de los agonistas selectivos del receptor $5HT_{1B/1D}$ (triptanes) es el tratamiento sintomático de elección en las crisis de migraña de intensidad moderada y grave. Esta familia se compone actualmente de siete productos entre los que destaca rizatriptán por su elevada potencia, rápido inicio de acción y alta especificidad y selectividad como agonista de los receptores $5HT_{1B/1D}$. Rizatriptán ha demostrado su eficacia y seguridad tanto en los ensayos clínicos que formaron parte de su desarrollo como en múltiples estudios postautorización, que también han mostrado la preferencia sobre otros triptanes. Recientemente se ha comercializado en España una formulación original en película bucodispersable que, colocada en la lengua, se desintegra rápidamente sin la necesidad de líquido, con las ventajas de un área mayor para la absorción del principio activo y un tiempo de residencia en la mucosa más corto que otras formas orales, lo que podría contribuir a una mayor rapidez de acción.

Palabras clave: Migraña. Triptanes. Rizatriptán. Película bucodispersable.

Abstract

The pharmacological group of selective $5HT_{1B/1D}$ receptor agonists (triptans) is the symptomatic treatment of choice for moderate and severe migraine attacks. This family currently consists of seven products, among which rizatriptan stands out for its high potency, rapid onset of action and high specificity and selectivity as $5HT_{1B/1D}$ receptor agonist. Rizatriptan has demonstrated its efficacy and safety both in the clinical trials that formed part of its development and in multiple post-authorisation studies, which have also shown preference over other triptans. An original orodispersible film formulation has recently been marketed in Spain which, when placed on the tongue, disintegrates rapidly without the need for liquid, with the advantages of a larger area for absorption of the drug and a shorter time in the mucosa than other oral forms, which could contribute to a faster speed of action.

Keywords: Migraine. Triptans. Rizatriptan. Bucodispersable Film.

Autor de correspondencia:
Jaime Algorta
E-mail: jaime.algorta@exeltis.com

Fecha de recepción: 01-11-2021
Fecha de aceptación: 09-12-2021
DOI: 10.24875/KRANION.M21000012

Disponible en internet: 24-12-2021
Kranion. 2021;16:106-11
www.kranion.es

INTRODUCCIÓN

La migraña es una enfermedad neurológica frecuente, con una prevalencia estimada del 18% en mujeres y el 6% en hombres, que afecta de forma sustancial la vida personal y familiar del paciente con una afectación clara del desempeño escolar o laboral. La migraña supone el segundo trastorno neurológico que más afecta en término de años perdidos por discapacidad¹.

El tratamiento de la migraña mejoró notoriamente hace ya medio siglo gracias a un hito farmacológico. Así, la historia de los triptanes comenzó en los años 60 del siglo XX y en aquel momento supuso uno de los primeros ejemplos de acercamiento científico al desarrollo farmacológico. La aproximación se basó en primer lugar en el hallazgo de que ciertos agentes vasoconstrictores, incluida la serotonina, eran capaces de aliviar los síntomas de la crisis de migraña. Esta observación fue posteriormente completada con la descripción detallada de los subtipos de receptor de serotonina². El descubrimiento de los triptanes supuso un avance importante en el tratamiento de la migraña al ser los primeros medicamentos capaces de aliviar tanto la cefalea como las náuseas, los vómitos y otros síntomas asociados. En la actualidad constituyen el tratamiento sintomático de primera elección en la migraña de intensidad moderada y grave.

El grupo farmacológico de los triptanes (código ATC N02CC04, agonistas selectivos del receptor 5HT₁) se compone actualmente de siete compuestos que comparten mecanismo de acción, pero difieren en su afinidad por los distintos subtipos de receptor serotoninérgico y por tanto pueden variar en su eficacia, tolerabilidad u otras características que pueden influir en la preferencia de los pacientes.

Entre los miembros de esta familia farmacológica destaca rizatriptán, de amplio uso en nuestro país. Rizatriptán, un agonista 5HT_{1B/1D} de segunda generación, obtuvo su primera autorización de comercialización en España en 1999 y desde entonces ha supuesto una alternativa de primera línea para el tratamiento agudo de la fase de cefalea de las crisis de migraña con o sin aura. Rizatriptán se distingue del resto de miembros de su familia farmacológica fundamentalmente por su elevada potencia, rápido inicio de acción y alta especificidad y selectividad agonista de los receptores 5HT_{1B/1D}³.

Pese a los años transcurridos desde su llegada, los triptanes, y concretamente rizatriptán, continúan siendo un pilar fundamental en el manejo de la migraña tal y como se refleja en las guías de práctica clínica⁴. Así, la introducción de nuevos productos tanto para el tratamiento de las crisis (lasmiditan, rimegepant, ubrogepant, todavía no disponibles en España) como para su prevención (fremanezumab y otros anticuerpos monoclonales) supone sin duda otro avance terapéutico pero, bien por su elevado coste, bien debido a una forma de administración más compleja, no van a suponer un relevo inme-

diato de los tratamientos actuales, tal y como reconoce el muy reciente consenso de la *American Headache Society*¹.

Este trabajo tiene como objetivo revisar la evidencia científica y presentar las recientes innovaciones sobre rizatriptán, concretamente su nueva formulación en película bucodispersable.

FARMACOLOGÍA

Mecanismo de acción

Rizatriptán es un agonista que se une con selectividad y afinidad elevadas a los subtipos de receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} humanos. Por el contrario, posee un efecto o actividad farmacológica escasa o nula en los receptores 5-HT₂, 5-HT₃; alfa-1, alfa-2 y beta adrenérgicos; dopaminérgicos D₁ y D₂; histamínicos H₁; muscarínicos y benzodiazepínicos.

La actividad terapéutica de rizatriptán en el tratamiento de la cefalea migrañosa se atribuye a sus efectos agonistas en los receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} de los vasos sanguíneos intracraneales extracerebrales, que se dilatan durante las crisis, y de los nervios sensoriales trigeminales que los inervan (Fig. 1). La activación de estos receptores 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} con rizatriptán causaría la contracción de los vasos sanguíneos intracraneales, así como la inhibición de la liberación de neuropéptidos, lo que a su vez produce una disminución de la inflamación en los tejidos sensoriales y una reducción de la transmisión de la señal dolorosa trigeminal central⁵.

Características farmacocinéticas

Los datos de farmacocinética provienen de un ensayo clínico de farmacología humana (fase I) realizado en voluntarios sanos⁶. Tras ser administrado por vía oral, rizatriptán se absorbe de forma rápida, alcanzándose la t_{max} alrededor de 1,5 h tras la administración, aunque este tiempo puede variar entre las distintas formulaciones galénicas existentes. La absorción también es muy extensa, mostrando una elevada biodisponibilidad oral (40-50%), muy superior a sumatriptán (14%). Una vez absorbido, rizatriptán se une mínimamente a las proteínas plasmáticas (14%), lo que supone una ventaja al disminuir la posibilidad de interacciones farmacocinéticas.

Rizatriptán se metaboliza principalmente vía monoaminoxidasa-A (MAO-A) a un metabolito farmacológicamente inactivo. En menor grado, se forma un metabolito con cierta actividad farmacológica similar a la del compuesto original en los receptores 5-HT_{1B/1D}, pero que no contribuye significativamente a la actividad farmacodinámica de rizatriptán (aproximadamente un 14% de la actividad). Rizatriptán se elimina principalmente por vía renal⁵. La semivida de eliminación tras la administración oral se ha calculado en 2-3 h.

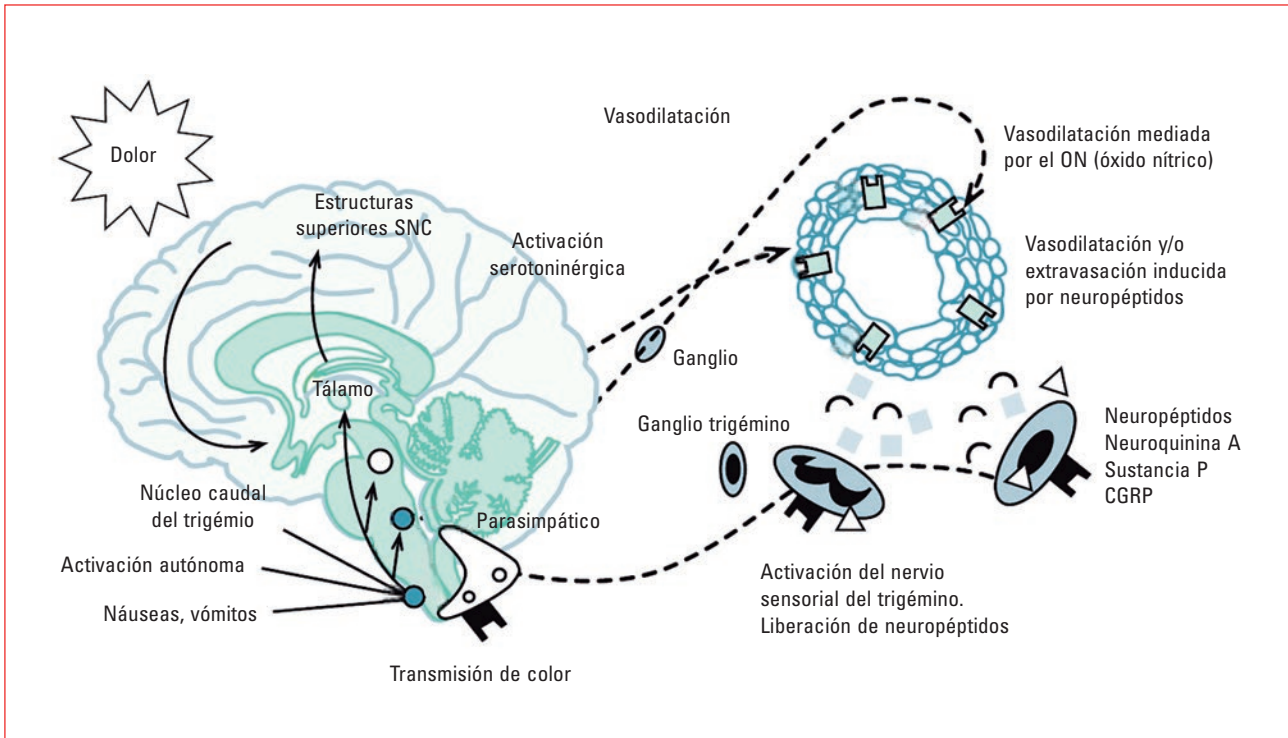


FIGURA 1. Esquema clásico de la fisiopatología de la migraña mediada por el sistema trigémino-vascular.

Otro estudio de farmacología humana llevado a cabo en pacientes con migraña mostró que la farmacocinética de rizatriptán durante una crisis de migraña era similar a la observada fuera de las crisis⁷.

Farmacología en poblaciones especiales

En pacientes de edades entre 65 y 77 años, las concentraciones plasmáticas son similares a las observadas en adultos jóvenes. Tampoco parece haber afectación en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación Child-Pugh entre 5 y 6 puntos) ni con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 10-60 ml/min/1,73 m²).

Eficacia y seguridad

La eficacia y seguridad de rizatriptán se evaluó en un amplio programa clínico que comprendió tres ensayos terapéuticos exploratorios (fase II) y cuatro ensayos de tipo terapéuticos confirmatorios (fase III), todos ellos aleatorizados y controlados con placebo. En total fueron incluidos unos 4.000 pacientes y resultaron evaluadas más de 46.000 crisis de migraña⁸.

Esta fase del desarrollo clínico se inició con un estudio piloto que demostró que la dosis de 40 mg de rizatriptán era eficaz. A continuación, se llevó a cabo un estudio de búsqueda de dosis, en el intervalo de 10 a 40 mg, que demostró eficacia y seguridad, pero no pudo establecer la dosis mínima eficaz, por lo que a continua-

ción se llevó a cabo otro ensayo evaluando entonces las dosis entre 2,5 y 10 mg. La combinación de ambos estudios concluyó en la necesidad de iniciar la fase III evaluando las dosis de 5 y 10 mg, que mostraban un buen equilibrio de eficacia y seguridad. Otra conclusión interesante derivada de la fase II es que dosis superiores a la máxima ensayada de 40 mg podrían ofrecer una eficacia superior, por lo que la dosis máxima no ha sido establecida.

El desarrollo clínico concluyó con los cuatro ensayos en fase III controlados con placebo, alguno de los cuales fue seguido de una fase de extensión a largo plazo en la que rizatriptán se comparaba frente a otra medicación activa. Estos estudios demostraron que rizatriptán aliviaba o eliminaba el dolor con ambas dosis ensayadas, pero la de 10 mg resultaba superior en la mayoría de las variables evaluadas, por lo que fue establecida como la dosis estándar. También se observó que rizatriptán reducía los síntomas asociados al dolor, como fotofobia, fonofobia y náuseas. La eficacia se mostraba claramente a las 2 horas del tratamiento, pero además se pudo observar que rizatriptán tenía un inicio de acción muy rápido que, en algunos casos, se evidenciaba desde los 30 minutos tras la administración.

Además de la preceptiva y normativa evaluación de la eficacia y el perfil de seguridad, imprescindible para el registro de cualquier medicamento, durante esta fase III también se evaluaron otros aspectos como la satisfacción del paciente con la medicación y el efecto sobre la mejora de la calidad de vida, resultando ambos satisfactorios.

Pocos años más tarde de la comercialización de la formulación oral inicial en forma de comprimidos se desarrolló una nueva formulación liofilizada que se disuelve rápidamente en la boca y permite su administración sin necesidad de tomar agua u otros líquidos. Su desarrollo incluyó dos ensayos clínicos adicionales comparando la eficacia y seguridad con la formulación oral, así como una extensión en abierto mostrando su superioridad sobre el tratamiento habitual.

EVIDENCIA EN EL MUNDO REAL. EXPERIENCIA EN ESPAÑA

Los ensayos clínicos con diseño aleatorizado y controlado son sin duda imprescindibles en el desarrollo de un medicamento por corresponder con el máximo estándar experimental posible en estudios clínicos. Sin embargo, este tipo de estudios tienen la crítica de que, precisamente por su desarrollo experimental, sus resultados no corresponden fielmente a lo que posteriormente se obtiene durante su uso en la práctica clínica habitual, el denominado “mundo real”. Por ello, se propone que los ensayos clínicos aleatorizados y controlados deben ser complementados por estudios más cercanos a la práctica médica habitual, con criterios de elegibilidad más laxos y con un seguimiento del paciente más acorde a la realidad clínica. Estos estudios también suponen una oportunidad para evaluar variables no incluidas habitualmente en los ensayos clínicos, como la satisfacción del paciente o la mejora en la calidad de vida.

En este epígrafe se revisan los estudios postautorización, observacionales, en “vida real”, realizados al menos parcialmente en España con rizatriptán, en comparación con otros medicamentos de la misma familia farmacológica.

En un momento temprano tras su comercialización, se evaluó la preferencia de los pacientes con los dos triptanes más prescritos en ese momento, rizatriptán en una formulación de liberación rápida y sumatriptán⁹. El estudio incluyó a 548 pacientes de 12 países diagnosticados de migraña con o sin aura. De acuerdo con un diseño cruzado, los pacientes recibían ambos medicamentos con una secuencia aleatorizada: en una primera crisis utilizaban uno de los medicamentos y en la siguiente crisis el otro. La preferencia de los pacientes es una variable compleja que incorpora aspectos diferentes como la eficacia, la tolerabilidad y la formulación de un medicamento. Así, la variable de preferencia estaba compuesta por la evaluación del alivio en la cefalea, el tiempo de respuesta, la ausencia de dolor y el tiempo hasta esta ausencia. Los resultados mostraron que casi el doble de pacientes prefirieron rizatriptán a sumatriptán. Los autores concluyeron que además de ser el triptán preferido, fue más efectivo en el tratamiento de los síntomas y la discapacidad funcional, y que ambos tratamientos fueron bien tolerados.

La preferencia del paciente también se evaluó frente a eletriptán en un estudio aleatorizado, cruzado y abierto que incluyó a 372 pacientes que no habían sido previamente tratados con ninguno de ambos medicamentos. La preferencia se evaluó mediante un diario del paciente que también recogía aspectos de eficacia y de tolerabilidad. El número de pacientes que prefirieron rizatriptán fue significativamente superior (55,7%), siendo la rapidez en el alivio del dolor de cabeza la razón más frecuente para tal selección.

El estudio de Mateos y cols.¹⁰, de diseño observacional, abierto y prospectivo, evaluó la efectividad de rizatriptán 10 mg en la vuelta a la actividad normal y la satisfacción del paciente. Se incluyó a 2.469 pacientes que experimentaron un total de 6.323 crisis de migraña. La actividad normal pudo retomarse a las 2 horas en el 67% de las crisis. En el 76% de las crisis los pacientes se mostraron muy o totalmente satisfechos a las 24 h del tratamiento.

El siguiente estudio es un ejemplo de “vida real” con diseño y variable de respuesta no habitual en los ensayos clínicos. Así, Pascual y cols.¹¹ realizaron un estudio de prescripción en 120 farmacias comunitarias que evaluó el consumo por cada crisis de migraña de cuatro triptanes disponibles en España. En cada crisis, de un máximo de tres crisis, los pacientes registraron el número de unidades consumidas de cualquier triptán, así como datos sobre la intensidad de la migraña. Se observó que el uso de rizatriptán por crisis (1,24 comprimidos) fue significativamente inferior que zolmitriptán (1,61), naratriptán (1,46) y sumatriptán (1,75). Un estudio parecido comparó el consumo de rizatriptán frente a almotriptán¹² con un resultado similar, pues el consumo de rizatriptán fue significativamente menor (1,19 frente a 1,43 comprimidos).

NUEVOS TIEMPOS, NUEVAS FORMULACIONES

Aunque las primeras formulaciones de rizatriptán demostraron eficacia y buena aceptación, tenían el inconveniente de tener que tragarse con líquido, lo que en algunos pacientes podía provocar náuseas y vómitos. Por ello, se desarrollaron nuevas formulaciones que permitieran su administración sin necesidad de líquidos.

En este sentido, el más reciente avance ha sido el desarrollo de una formulación que destaca por su originalidad al tratarse de películas bucodispersables (film), comercializada en España desde mediados de 2021. Estas películas consisten en unas tiras de polímeros cargadas con el medicamento que se colocan en la lengua y con la saliva se hidratan y se desintegran rápidamente, liberando rizatriptán en la cavidad oral sin necesidad de tomar líquidos.

La administración bucal ofrece los beneficios de ser de fácil administración por el acceso inmediato, aprovechar la gran irrigación de la mucosa bucal y evitar tanto el efecto de primer paso hepático como la gran variabi-

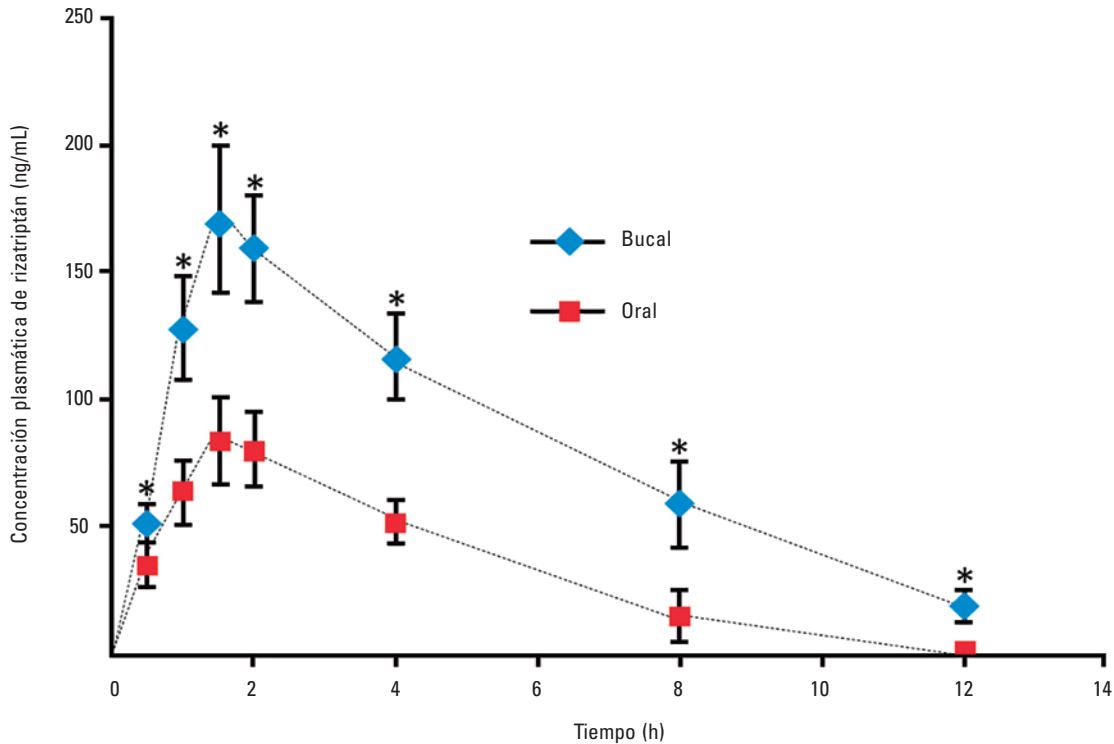


FIGURA 2. Curvas de concentración media plasmática \pm desviación estándar de rizatriptán en película bucal y oral equivalente a 10 mg en un modelo animal *in vivo*. *Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,005$) (adaptada de Nair, et al. 2021³).

lidad de la absorción intestinal. En el caso concreto de rizatriptán, sus características fisicoquímicas (peso molecular bajo, coeficiente de reparto o logP bajo, dosis a administrar baja) lo hacen un candidato ideal para la administración por vía bucal. Y cuando esta administración por vía bucal es en forma de película bucodispersable, tiene las ventajas de permitir una liberación controlada del medicamento³, además de una gran flexibilidad, una mayor área para la absorción del principio activo y un tiempo de residencia en la mucosa más corto que otras formas orales¹⁴. Todo ello contribuiría a que la formulación de película bucodispersable obtenga una mayor rapidez de acción frente a otras formulaciones (Fig. 2).

Como beneficios secundarios, esta formulación tiene una buena estabilidad, lo que permite su conservación prácticamente en cualquier condición habitual de temperatura y humedad; tiene un sabor neutro, que la hace apropiada para el paciente migrañoso; y se presenta en un empaquetado en forma de sobres individuales a prueba de niños que pueden llevarse fácilmente encima. Igualmente, al no necesitar agua, pueden tomarse en cuanto se inicien los síntomas, en cualquier lugar y momento.

Existen otras formulaciones todavía no comercializadas en España. Una de ellas, todavía en desarrollo clínico, consiste en un spray para su administración intranasal¹⁵. Aunque rizatriptán actúa muy rápidamente, el objetivo de esta formulación es acelerar todo lo posible la respuesta aprovechando la gran vascularización de la cavidad nasal. Además, esta vía tiene la ventaja de mitigar parcialmente el efecto de primer paso hepático. Aunque los estudios animales son prometedores, hasta el momento no se dispone de resultados en humanos.

CONCLUSIONES

Rizatriptán ha sido un pilar fundamental en el tratamiento de la migraña, contribuyendo al tratamiento precoz y efectivo de la crisis de migraña. A pesar del tiempo transcurrido desde su primera comercialización, sigue siendo un tratamiento bien establecido y una opción de primera línea. Las innovaciones terapéuticas que ofrecen las nuevas formulaciones, desarrolladas para resultar más cómodas y prácticas para el paciente, relanzan el interés por este bien conocido medicamento, por este viejo amigo.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Jaime Algorta es Director del Departamento Médico de Exeltis Healthcare SL. David Ezpeleta ha coordinado actividades docentes patrocinadas por Exeltis no relacionadas con la migraña. KRANION es una revista copatrocinada por Exeltis Healthcare SL.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

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

Confidencialidad de los datos

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Ailani J, Burch RC, Robbins MS; Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021 Jul;61(7):1021-1039.
2. Ezpeleta D. Historia de los triptanes. *Kranion*. 2004;4:31-36.
3. Nair AB, Shah J, Jacob S, Al-Dhubiab BE, Patel V, Sreeharsha N, Shinu P. Development of Mucoadhesive Buccal Film for Rizatriptan: In Vitro and In Vivo Evaluation. *Pharmaceutics*. 2021 May 15;13(5):728.
4. Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología en 2020. Santos Lasaosa S, Pozo Rosich P, eds. Sociedad Española de Neurología, 2020.
5. Ficha técnica de Maxalt 10 mg comprimidos. Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62289/FT_62289.pdf. Con acceso el 7 de diciembre de 2021.
6. Sciberras DG, Polvino WJ, Gertz BJ, Cheng H, Stepanavage M, Wittreich J, Olah T, Edwards M, Mant T. Initial human experience with MK-462 (rizatriptan): a novel 5-HT1D agonist. *Br J Clin Pharmacol*. 1997 Jan;43(1):49-54.
7. Cutler NR, Jhee SS, Majumdar AK, McLaughlin D, Brucker MJ, Carides AD, Kramer MS, Matzura-Wolfe D, Reines SA, Goldberg MR. Pharmacokinetics of rizatriptan tablets during and between migraine attacks. *Headache*. 1999 Apr;39(4):264-9.
8. Pascual J. A review of rizatriptan, a quick and consistent 5-HT1B/1D agonist for the acute treatment of migraine. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Mar;5(3):669-77.
9. Pascual J, Bussone G, Hernandez JF, Allen C, Vrijens F, Patel K; Rizatriptan-Sumatriptan Preference Study Group. Comparison of preference for rizatriptan 10-mg wafer versus sumatriptan 50-mg tablet in migraine. *Eur Neurol*. 2001;45(4):275-83.
10. Mateos V, Roig C, López Rodríguez I, López-Gil A. Satisfacción y retorno a la actividad normal con 10 mg de rizatriptán. Resultados del estudio abierto, prospectivo y observacional 4M [Satisfaction and recovery of normal activity with rizatriptan 10 mg. Results from the open, prospective, observational 4M study]. *Neurología*. 2002 Dec;17(10):621-7. Spanish.
11. Pascual J, Fité B, López-Gil A. Comparison of triptan tablet consumption per attack: a prospective study of migraineurs in Spain. *Headache*. 2002 Feb;42(2):93-8.
12. Leira R, Dualde E, del Barrio H, Machuca M, López-Gil A; Spanish Group for the Study of Triptan Consumption in Community Pharmacies. Almotriptan versus rizatriptan in patients with migraine in Spain. *Headache*. 2003 Jul-Aug;43(7):734-41.
13. Ficha técnica de Rizaport 10 mg películas bucodispersables. Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/83547/FT_83547.pdf. Con acceso el 7 de diciembre de 2021.
14. Salehi S, Boddohi S. Design and optimization of kollicoat® IR based mucoadhesive buccal film for co-delivery of rizatriptan benzoate and propranolol hydrochloride. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019 Apr;97:230-244.
15. Chokshi A, Vaishya R, Inavolu R, Potta T. Intranasal spray formulation containing rizatriptan benzoate for the treatment of migraine. *Int J Pharm*. 2019 Nov 25;571:118702.



Los dibujos animados como vehículo docente en neurología

Cartoons as a teaching vehicle in neurology

Gemma Lafuente Gómez

Servicio de Neurología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Resumen

Los dibujos animados, además de servir para el entretenimiento de los niños, pueden ser usados para la docencia de la neurología. Tenemos ejemplos en neuroimagen como el «signo de Mickey Mouse» en la resonancia magnética de la parálisis supranuclear progresiva. Si nos centramos en la semiología es más fácil explicar la amnesia anterógrada ayudándonos de Dory, de *Buscando a Nemo* y las diferentes alteraciones del lenguaje, como los síndromes del idioma extranjero y acento extranjero vía Buzz Lightyear, y de la articulación gracias a Porky (disfemia) y al Pato Donald (disartria). Además, Silvestre y Piolín han jugado un papel importante en el estudio del lenguaje gestual. Sobre los gestos, la mano de la Familia Addams es útil para entender el fenómeno de la mano alienígena o ajena. Si queremos explicar enfermedades, Popeye nos ayuda a entender la clínica de la distrofia facio-escápulo-humeral, Pluto y la bella durmiente muestran fielmente trastornos del sueño, el Jorobado de Notre-Dame ejemplifica la neurofibromatosis tipo I y con Clara, la amiga de Heidi, podemos explicar la paraplejía funcional. En relación con enfermedades causadas por dibujos animados cabe considerar un capítulo de Pokémon que causó múltiples crisis epilépticas en Japón, de utilidad para explicar la epilepsia fotosensible. Los dibujos animados pueden ayudarnos a explicar las enfermedades neurológicas y su semiología.

Palabras clave: Dibujos animados. Enfermedades neurológicas. Docencia en neurología. Semiología neurológica.

Abstract

Cartoon characters could be useful for children's entertainment, but also for teaching neurology. There are neuroradiology examples like the "Mickey Mouse sign" in progressive supranuclear palsy. If we focus on semiology, it is easier to explain anterograde amnesia through Dory, from Finding Nemo, and different types of speech language disorders, such as foreign language syndrome and foreign accent syndrome, through Buzz Lightyear, or articulation disorders via Porky (dysphemia) and Donald Duck (dysarthria). Additionally, Tweety and Sylvester play an important role in gestural speech studies. Regarding gestures, the hand (Addams Family) is very useful to understand alien hand syndrome. If we want to explain diseases, Popeye helps us understand clinical manifestations of facioscapulo-humeral muscular dystrophy, Pluto and the Sleeping Beauty present sleep disorders, The Hunchback of Notre Dame illustrates neurofibromatosis type I, and we can learn about functional paraplegia with Clara, Heidi's friend. Finally, speaking of diseases caused by cartoons, there is a Pokemon episode which induced a lot of epileptic seizures in Japan. Hence, we can provide a detailed explanation of photosensitive seizures. Cartoon characters could help us explain neurological semiology and diseases.

Keywords: Cartoons. Neurological Diseases. Neurology teaching. Neurological semiology.

Autor de correspondencia:

Gemma Lafuente Gómez
E-mail: gemma.lafuentegomez@hotmmail.com

Fecha de recepción: 30-10-2021
Fecha de aceptación: 14-11-2021
DOI: 10.24875/KRANION.M21000010

Disponible en internet: 24-12-2021
Kranion. 2021;16:112-9
www.kranion.es

INTRODUCCIÓN

La docencia mediante dibujos se ha usado ampliamente a lo largo de los años. Se han realizado estudios en el ámbito de la comunicación médico-paciente en los que ilustraciones con dibujos se relacionan con una mejor comprensión de la información¹. En neurología se han realizado diversos proyectos, generalmente dirigidos a niños, en los que se usan dibujos animados para entender enfermedades neurológicas como el ic-tus². En el ámbito de la educación médica existen estudios en los que se han introducido dibujos animados en la docencia universitaria de estudiantes de medicina con buena acogida³.

En los ejemplos previos, los dibujos estaban diseñados para ayudar a la comprensión de determinados conceptos. Sin embargo, hasta el momento no se han utilizado personajes de dibujos animados famosos para explicar enfermedades neurológicas. En este artículo revisamos algunos de los personajes más famosos de Disney, Looney Tunes, Pixar y algunos animes para explicar diferentes enfermedades neurológicas.

NEUROIMAGEN Y DIBUJOS ANIMADOS

Los radiólogos han acuñado el término «signo de Mickey Mouse» para referirse a la imagen radiológica típica de más de una enfermedad. El más famoso es el referido al mesencéfalo en las imágenes axiales de resonancia magnética (RM) craneal en los pacientes con el parkinsonismo atípico más frecuente: la parálisis supranuclear progresiva (Fig. 1).

Los neurólogos vasculares no se han querido quedar atrás y han acuñado el término «signo de las orejas de Mickey Mouse» (Fig. 2) en la neuroimagen de un infarto de ambos pedúnculos cerebrales⁵ y el «signo de Mickey Mouse vascular» (Fig. 3) en la neuroimagen de una aneurisma basilar con dilatación de ambas carótidas internas⁶.

SEMIOLÓGÍA Y DIBUJOS ANIMADOS

Dory y la amnesia anterógrada

Dory, de las películas *Buscando a Dory*⁷ y *Buscando a Nemo*⁸, nos ayuda a explicar la amnesia anterógrada. Este personaje es incapaz de fijar recuerdos, tan solo mantiene en la memoria unos escasos minutos lo vivido. Dory es en dibujo animado lo que el paciente H.M. ha sido en la literatura médica: el ejemplo por excelencia de amnesia anterógrada. H.M. fue un paciente con epilepsia farmacorresistente que, en 1957, cuando tenía 27 años, fue sometido de forma experimental a una cirugía con-

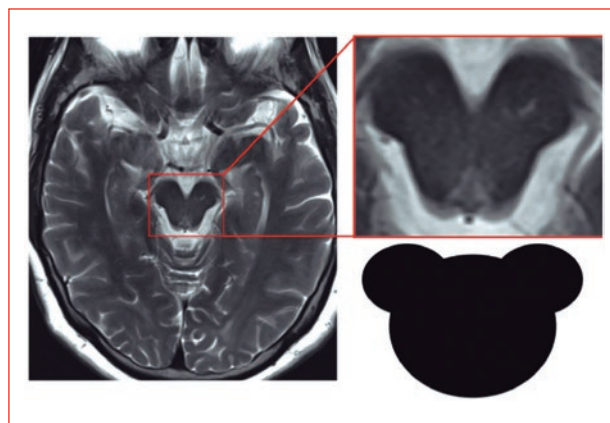


FIGURA 1. Signo de Mickey Mouse en parálisis supranuclear progresiva (fuente: Mulroy, et al., 2019⁴).

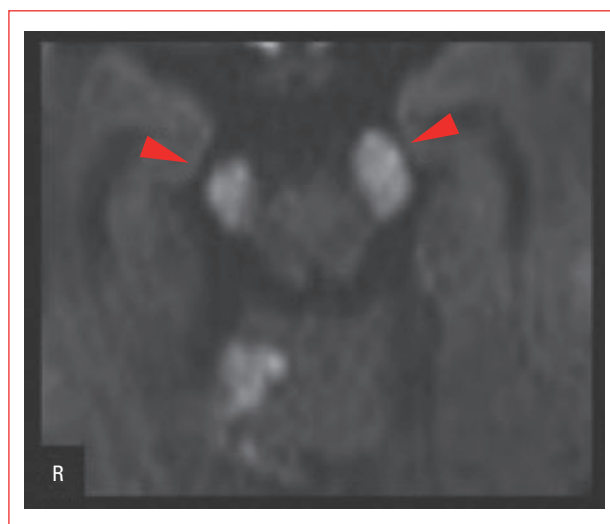


FIGURA 2. Signo de las orejas de Mickey Mouse. Hiperintensidad de ambos pedúnculos cerebrales que forman las orejas de Mickey Mouse (fuente: Asakawa, et al., 2013⁵).

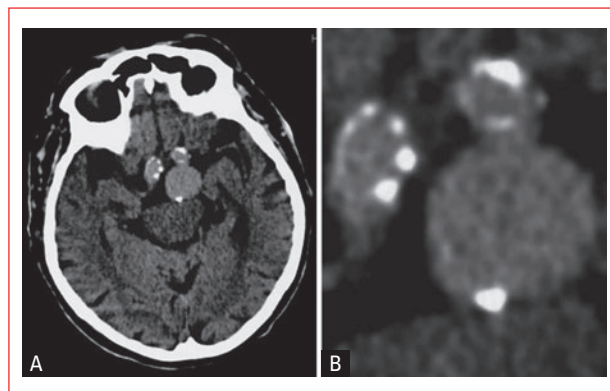


FIGURA 3. Signo de Mickey Mouse vascular. Se observa el aneurisma basilar formando la cara y ambas carótidas internas formando las orejas (fuente: Baezner, et al., 2005⁶).

sistente en extirpar la parte medial de sus dos lóbulos temporales (incluyendo hipocampos). Esta cirugía, aunque disminuyó significativamente el número de crisis, provocó en H.M. una amnesia anterógrada «pura». Era incapaz de fijar recuerdos, aunque su intelecto y el resto de las funciones superiores se mantuvieron intactas. Los siguientes 55 años tras la cirugía fueron un «eterno presente» para H.M. Fue sujeto de numerosas investigaciones y gracias a él conocemos la importancia del hipocampo en la memoria. Cuando falleció, donó su cerebro a la ciencia, con lo que siguió contribuyendo a investigaciones que siguen estando presentes en el día de hoy⁹. Examinando el caso de Dory y la similitud con el paciente H.M. podemos afirmar que si Dory fuera humana tendría afectación hipocampal, aunque en este caso desconozcamos la etiología.

Buzz Lightyear: idiomas y acentos

En la película *Toy Story 3*¹⁰ hay una escena en la que tras «resetear» a Buzz Lightyear este presenta un cambio en su lenguaje. En la versión original (en inglés) el personaje comienza repentinamente a hablar en español y en la versión española cambia a un acento andaluz. Las dos situaciones se pueden producir en enfermedades neurológicas, por lo que vamos a repasar ambos escenarios.

Existen casos descritos de pacientes que tras un daño cerebral agudo como puede ser un ictus, un traumatismo craneoencefálico o infecciones dejan de poder hablar su idioma materno y solo emiten lenguaje de una lengua extranjera aprendida. Esto se cree que se produce porque el «almacenamiento» de la información de la segunda lengua puede estar localizado en otras áreas cerebrales distantes a las áreas del lenguaje por excelencia (Broca y Wernicke). Los pacientes que aprenden un segundo idioma tienen mayor volumen y densidad de sustancia gris en el giro de Heschl, caudado izquierdo y estructuras parietales inferiores izquierdas¹¹. Esto hace que si el daño es exclusivo de las áreas del lenguaje y se respetan las estructuras donde se almacena la información de la segunda lengua, el paciente sea capaz de emitir y comprender lenguaje en el idioma aprendido, aunque no pueda comunicarse con su lengua materna. Curiosamente, también se han descrito casos aislados en los que se produce este fenómeno, que algunos autores denominan síndrome del idioma extranjero, en las primeras horas del despertar de la anestesia general^{12,13}.

Por otro lado, puede producirse que un paciente, tras un daño neurológico agudo, hable su idioma materno pero con un acento inhabitual, lo que hace que parezca extranjero. A esto se le llama síndrome del acento extranjero. Se describió por primera vez en 1907 por el neurólogo francés Pierre Marie¹⁴, quien publicó el caso de una paciente que

hablaba francés con acento parisino que, tras presentar un ictus isquémico que afectó a su hemisferio izquierdo incluyendo el área lenticular y recuperarse de la anartria producida por el ictus, comenzó a hablar francés con acento alsaciano (mezcla de francés y alemán). Desde entonces, no han sido muchos los casos descritos de este síndrome. La revisión más numerosa recoge 112 casos¹⁵ y nos ofrece valiosa información sobre este síndrome. No existe un área topográfica clara que explique la clínica, aunque generalmente es más frecuente en lesiones del hemisferio izquierdo (ligeramente más prevalente si se afectan los ganglios basales), pero también existen casos descritos con afectación del hemisferio derecho e incluso fosa posterior. La etiología más frecuente es la vascular, siendo la causa de aproximadamente la mitad de los casos (53%). Una cuarta parte de los pacientes con síndrome del acento extranjero de causa neurológica se recupera, como es el caso de Buzz Lightyear.

Silvestre y Piolín y el lenguaje gestual

Una de las grandes herramientas para el estudio del lenguaje gestual ha sido un capítulo de Silvestre y Piolín llamado «*Canary Row*»¹⁶ emitido en 1949. Es un corto de siete minutos y medio de duración en el que Silvestre intenta capturar a Piolín mientras este es protegido por la abuelita, su dueña. En este corto apenas hay lenguaje verbal, de tal forma que para entenderlo es importante interpretar correctamente los gestos de los personajes. El prestigioso lingüista David McNeill y Elena Levy, por entonces su estudiante, vieron en los años 80 que este capítulo podría ser de gran utilidad para el estudio del lenguaje gestual. En 1982 publicaron el primer estudio usando «*Canary Row*»¹⁷, al que han seguido numerosas publicaciones en la misma línea. Generalmente, el esquema básico que siguen es proyectar el vídeo del corto y pedir a los sujetos del estudio que expliquen lo que han visto. Los investigadores estudian la comprensión del capítulo y qué tipo de gestos utilizan para explicarlo. Este mismo corto se ha usado para comparar el lenguaje gestual en pacientes con autismo respecto a controles sanos^{18,19}. De esta forma, casi sin hablar, Silvestre y Piolín han dejado huella en el estudio del lenguaje.

De la tartamudez de Porky a la disartria del pato Donald

Todos habremos visto, y lo más importante, escuchado, el final de muchos capítulos de los Looney Tunes con un «eso es todo, amigos» pronunciado de una forma particular que nos hacía saber que el emisor del mensaje era Porky. Porky es tartamudo y en neurología tenemos una palabra para definir este síntoma: disfemia. La disfemia o tartamudez se produce por una

alteración de la prolongación, la repetición o la paralización involuntaria de un sonido. La disfemia más frecuente es la del desarrollo, que afecta a un 5% de los niños y generalmente se resuelve con logopedia²⁰. La disfemia neurológica, producida por alteraciones del sistema nervioso central, puede deberse a diversas etiologías como ictus, traumatismos craneoencefálicos, epilepsia, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y diversas demencias. A diferencia de otros síntomas neurológicos en los que podemos señalar las áreas afectadas, en la disfemia la topografía de la lesión también es heterogénea, habiéndose descrito tanto en lesiones difusas como focales, unilaterales o bilaterales, corticales y subcorticales, e incluso en casos de afectación troncoencefálica y del cerebelo²¹.

El gran compañero de aventuras de Porky es el pato Lucas, pero en esta ocasión vamos a hablar de otro de los patos más famosos de los dibujos animados: el pato Donald. También nos vamos a fijar en su forma de hablar para describir una alteración de la pronunciación de las palabras: la disartria. En ocasiones se nos puede hacer complicado entender al pato Donald, sobre todo cuando habla rápido, porque no vocaliza adecuadamente. La disartria, al igual que la disfemia, no afecta a la interpretación del lenguaje o la capacidad de emitirlo, supone problemas en la forma en que se hace. En la disartria es por alteración en la pronunciación de las palabras. Como ocurría con la disfemia, no existe una topografía característica ni una etiología única, pudiéndose producir por causas vasculares, neurodegenerativas, traumáticas, infecciosas o autoinmunes, entre otras. El tratamiento también lo lideran los logopedas²².

Hablar de la disfemia y la disartria en un mismo grupo nos ayuda a recordar que estos dos síntomas no tienen por qué tener necesariamente una causa neurológica focal demostrable. Existen, por ejemplo, casos de disfemia de causa psicógena (generalmente después de un trauma emocional) y disartria por alteraciones en el sistema fonatorio, entre otras posibilidades.

La mano de la Familia Addams y la mano ajena

La Familia Addams es mundialmente conocida, dado que se ha llevado su historia a teatros, cines y televisión. Por supuesto, existe una versión de dibujos animados que ha hecho que los más pequeños conozcan a todos los personajes. En esta ocasión nos vamos a quedar con la mano para explicar un fenómeno neurológico curioso: la mano alien, alienígena o ajena. Al igual que la mano de la Familia Addams, que se mueve de forma autónoma, en neurología tenemos pacientes que pierden el control voluntario de una de sus manos. Puede producirse por lesiones en el cuerpo caloso, área cerebral encargada de comunicar los dos hemisferios,

teniendo como consecuencia un síndrome de desconexión interhemisférico. También por lesiones en el área motora suplementaria, que se encarga del inicio de los movimientos voluntarios, o por lesiones parietales que impliquen alteración de la integración sensorial cortical de la mano afectada^{23,24}.

Aunque puede darse por etiologías de cualquier tipo como vasculares, tumorales o traumáticas, este síndrome es característico de una enfermedad neurodegenerativa llamada degeneración corticobasal. En esta enfermedad se produce pérdida neuronal cortical de predominio frontoparietal y en la sustancia negra con afectación asimétrica. Clínicamente aparece rigidez marcada, hipocinesia, distonía, mioclonías corticales reflejas, piramidalismo y temblor postural y de acción²⁵. Precisamente por producirse esa pérdida de neuronas a nivel cortical parietal puede producirse el fenómeno de mano ajena, que aunque poco frecuente, de aparecer en un contexto clínico adecuado nos tiene que hacer sospechar esta enfermedad.

ENFERMEDADES DE DIBUJOS ANIMADOS

Existen varios ejemplos de enfermedades que afectan a dibujos animados conocidos por todos, aquí van algunos ejemplos.

Popeye y la distrofia facio-escápulo-humeral

Popeye es un buen ejemplo visual para explicar la distrofia facio-escápulo-humeral. Esta enfermedad neuromuscular de causa genética y herencia autosómica dominante produce una debilidad progresiva que afecta principalmente a la cara, cintura escapular, musculatura proximal de miembros superiores y distal de miembros inferiores y musculatura abdominal. La afectación suele ser asimétrica, con debilidad facial marcada (si nos fijamos, Popeye suele representarse con la cara asimétrica), produciendo una sonrisa transversal. Otro hallazgo característico de esta enfermedad es la llamada escápula alada.

El motivo principal por el que relacionamos esta enfermedad con Popeye está en los brazos. Si nos fijamos en las representaciones de este personaje, vemos una desproporción muy llamativa entre la musculatura proximal y distal de los miembros superiores. El bíceps braquial está adelgazado (salvo cuando come espinacas, como todos sabemos) y el antebrazo es muy voluminoso. Los pacientes con distrofia facio-escápulo-humeral tienen ese «brazo de Popeye» (Fig. 4). Además, estos pacientes, debido a la debilidad de la musculatura abdominal, suelen presentar lordosis lumbar, que también presenta nuestro personaje²⁶.



FIGURA 4. Izquierda: representación de Popeye, con asimetría facial, atrofia de bíceps y tríceps y lordosis lumbar. Derecha: paciente con distrofia facio-escápulo-humeral con atrofia bicipital y tricipital (fuente: https://neurosigns.org/wiki/Popeye_arm).

El jorobado de Notre-Dame y la neurofibromatosis tipo I

Disney adaptó a la perfección el personaje literario de Victor Hugo. Como en el caso previo, las imágenes nos ayudarán a explicar bien una enfermedad: la neurofibromatosis tipo I. En las representaciones de Quasimodo vemos un bulto encima de su ojo izquierdo que lo llega a tapar parcialmente. Precisamente esto es la clave de la enfermedad: a eso lo llamamos neurofibroma. Es un tumor benigno derivado de las vainas de los nervios periféricos que los pacientes con neurofibromatosis tipo I pueden tener por todo el cuerpo. Además, en esta enfermedad no son infrecuentes las deformidades esqueléticas como la escoliosis, o la cifosis que sufre nuestro protagonista, aunque son más características las displasias de esfenoides y huesos largos. Por otro lado, estos pacientes, además de los neurofibromas, pueden tener otras manifestaciones dermatológicas, las llamadas manchas café con leche y las efélides axilares. Respecto a manifestaciones oftalmológicas no debemos olvidar los nódulos de Lisch del iris y la posibilidad de desarrollar gliomas de la vía óptica. Es una enfermedad genética con herencia autosómica dominante que en el momento actual no tiene cura^{27,28}.

Pluto y el trastorno de conducta del sueño REM

En 2007, el neurólogo español Alex Iranzo et al. publicaron una revisión en la revista *Sleep Medicine*²⁹ en la que se exponían diversos personajes de Disney que en algunas de sus películas presentaron algún trastorno del sueño. Entre ellos estaba Pluto, el perro de Mickey. Este personaje representa fielmente la clínica del trastorno de conducta del sueño REM en el corto *Pluto's Judgment Day*³⁰. En él aparece Pluto soñando que se encontraba en un juicio en el que todo el jurado eran gatos. Se considera culpable y su condena es morir en la hoguera. Cuando en el sueño Pluto está en la hoguera, se observa cómo, mientras duerme, mueve las patas continuamente y en un momento dado sale corriendo hasta caer en una pila de agua, momento en el que se despierta y se da cuenta de que se trataba de un sueño. Los pacientes con esta parasomnia característicamente no tienen la atonía muscular propia de la fase del sueño REM, lo que produce que puedan moverse como Pluto. Suelen tener sueños vívidos desagradables en los que son atacados o sufren caídas, lo que desencadena movimientos vigorosos³¹. Este trastorno puede ser idiopático o asociarse a enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad

de Parkinson, la atrofia multisistémica o la demencia por cuerpos de Lewy en las que puede ser la primera manifestación³². Por todas las ocasiones en las que ha salido Pluto con posterioridad a este capítulo, podemos afirmar que su caso no parece prodrómico de ninguna de estas enfermedades.

La bella durmiente y el síndrome de Kleine-Levin

La bella durmiente, personaje de un cuento de hadas llevado al cine, cae en un profundo sueño tras pincharse con el huso de una rueca el día que cumplía 16 años debido a la maldición de Maléfica. Los pacientes que padecen el síndrome de Kleine-Levin tienen episodios recurrentes, que pueden llegar a durar días, en los que presentan hipersomnia (durmiendo hasta 21 horas diarias) y alteración del comportamiento con apatía, confusión y sensación de irrealidad. No es raro que se asocie a hiperfagia e hipersexualidad³³. Dado que su característica principal es la hipersomnia, a esta enfermedad también se la conoce como el síndrome de la bella durmiente³⁴.

Clara, la amiga de Heidi, y la paraplejía funcional

Heidi, la novela infantil de la escritora suiza Johanna Spyri, tiene una versión de dibujos animados conocida por todos y que ha formado parte del entretenimiento de varias generaciones de niños. La mejor amiga de Heidi, Clara, aparece en silla de ruedas y sin capacidad para caminar hasta el capítulo 52³⁵, cuando de repente consigue andar y deja apartada la silla de ruedas. Aunque en la serie no se escenifica por qué Clara es parapléjica, en la versión de cómic aparece una escena en la que este personaje sufre una caída aparatosa por las escaleras cuando tiene dos años y desde entonces es incapaz de andar. La recuperación repentina de la clínica neurológica sin tratamiento después de tantos años en silla de ruedas nos hace sospechar una posible etiología característica: la funcional.

Los trastornos neurológicos funcionales son frecuentes en la práctica clínica diaria. Se caracterizan porque los síntomas de los pacientes no pueden ser explicados por alteraciones en el sistema nervioso detectables mediante los estudios diagnósticos que tenemos disponibles en la actualidad. Generalmente presentan datos atípicos que nos ayudan a sospechar que se trata de estos trastornos, como puede ser una recuperación «milagrosa» similar al caso de Clara. Estos trastornos se relacionan en algunas ocasiones con alteraciones emocionales y en algunos pacientes con comorbilidad psiquiátrica. No deben confundirse con enfermedades simuladas, ya que en los trastornos funcionales los síntomas son reales e involuntarios. Por otro lado, es importante tener en cuenta que, en oca-

siones, pueden solaparse con otras enfermedades neurológicas, como es el caso de las crisis psicógenas o pseudocrisis en los pacientes epilépticos. El pronóstico y el tratamiento de estos trastornos es muy variable debido a la heterogeneidad de los síntomas^{36,37}.

Existen series de casos similares al de Clara que desarrollaron una paraplejía tras un traumatismo pese a no evidenciarse lesiones en el sistema nervioso (en este caso de la médula espinal) y que posteriormente recuperaron la funcionalidad³⁸.

ENFERMOS POR DIBUJOS ANIMADOS

Pokémon y la epilepsia fotosensible

Pikachu es el protagonista de esta historia y el causante de los problemas que veremos a continuación. En el episodio 38 de la primera temporada de Pokémon, emitido en 1997 en Japón y titulado *Dennō Senshi Porygon*³⁹, sale Pikachu lanzando un ataque contra unos misiles. En ese momento se observaban unos *flashes* intermitentes de luces rojas y azules a una frecuencia de 12 Hz formados por la explosión de unos cohetes mientras que Pikachu, en su ataque, lanzaba destellos amarillos. Esa combinación de luces intermitentes provocó la llegada a urgencias de 685 niños japoneses en diferentes puntos del país y, según algunas fuentes, 12.000 personas se vieron afectadas por este episodio⁴⁰. ¿Por qué Pikachu provocó tantos problemas sanitarios? Sigue habiendo controversia sobre lo que pasó: hay autores que lo consideran un ejemplo perfecto de histeria colectiva⁴¹ y otros que hablan de epilepsia fotosensible, de cuyos estudios hablaremos a continuación.

Se conocen algunos desencadenantes de crisis epilépticas, como son la privación de sueño, el consumo de tóxicos y, por supuesto, las luces intermitentes. No vale cualquier luz, la frecuencia es lo más importante. Una altísima frecuencia de 100 Hz, como la que tienen los fluorescentes, no produce estos problemas. Frecuencias de 4 a 20 Hz son las más epileptogénicas^{42,43}. Las características de las luces del episodio eran las idóneas para desencadenar una crisis epiléptica, como así fue.

Por todo lo ocurrido, Pokémon retiró el capítulo y sus directores se encargaron de tomar medidas para no hacer nuevos episodios que tuvieran características similares. La repercusión fue tal que el suceso cruzó fronteras y salió en prensa internacional, como el *The New York Times*⁴⁴ y la CNN⁴⁵. Desde entonces se han publicado estudios al respecto que han servido para mejorar la interpretación de la epilepsia fotosensible⁴⁶⁻⁴⁸.

Esta anécdota se hizo mundialmente famosa, se la apodó «Pokémon Shock» y se sigue hablando de ello en nuestros días. De hecho, este incidente se ha reflejado en otros dibujos animados, los Simpson. En el episodio *Thirty minutes over Tokyo* la familia Simpson va a Tokio⁴⁹.

En un momento dado, Bart está viendo la televisión y dice: «¿estos no son los dibujos que provocan crisis epilépticas?» (aunque no es de Pokémon, lo imitan mediante una serie de robots con un patrón de luces intermitentes) e inmediatamente sufre una crisis.

CONCLUSIONES

Los dibujos animados pueden ser una buena herramienta para la docencia en neurología. Es conocida la utilidad de la iconografía en la enseñanza de la medicina, por lo que podemos aprovechar la oportunidad de basarnos en personajes de ficción para la enseñanza de las diferentes ramas de la medicina. Concretamente, puede ser especialmente útil en neurología, donde además hay que hacer frente a la neurofobia⁵⁰, en parte provocada por la subóptima enseñanza de esta especialidad durante los estudios universitarios. Además, dado que personajes como Mickey Mouse, Pluto o el jorobado de Notre-Dame son afines a todos los públicos, se puede mejorar el interés del público general por nuestra especialidad porque, si bien las enfermedades neurológicas las sufren los pacientes, no es raro que repercutan en toda la familia dada la cronicidad de la mayoría de ellas. No debemos dejar de aprovechar el interés que provocan los dibujos animados en los niños para enseñarles neurología y que ellos transmitan este conocimiento a sus padres. Un ejemplo es el estudio que se realizó con estudiantes de instituto a los que se enseñó en qué consistía el ictus y su tratamiento mediante unos dibujos animados tipo manga. Se demostró que esta iniciativa también mejoró el conocimiento de sus padres sobre este trastorno⁵¹.

Los dibujos animados pueden ayudarnos en la docencia de la neuroanatomía, las enfermedades neurológicas y su semiología.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Ezpeleta, por hacer posible la publicación de este artículo.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

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

Confidencialidad de los datos

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

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

BIBLIOGRAFÍA

- Delp C, Jones J. Communicating information to patients: the use of cartoon illustrations to improve comprehension of instructions. *Acad Emerg Med.* 1996;3(3):264-70.
- Sakamoto Y, Yokota C, Miyashita F, Amano T, Shigehatake Y, Oyama S, et al. Effects of stroke education using an animated cartoon and a manga on elementary school children. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(7):1877-81.
- Mediouni M, Schlatterer DR, Khoury A. Revisiting an old strategy: cartoons in medical education. *J Vis Commun Med.* 2019;42(1):26-30.
- Mulroy E, Balint B, Adams ME, Campion T, Merello M, Bhatia KP. Animals in the brain. *Mov Disord Clin Pract.* 2019;6(3):189-98.
- Asakawa Y, Suzuki K, Takekawa H, Okamura M, Komagamine T, Kawasaki A, et al. The 'Mickey Mouse ears' sign: a bilateral cerebral peduncular infarction. *Eur J Neurol.* 2013;20(2):37-9.
- Baezner H, Szabo K, Hennerici M. Vascular Mickey Mouse sign. *Cerebrovasc Dis.* 2005;19(1):64.
- Buscando a Nemo [película]. Pixar Animations; 2003.
- Buscando a Dory [película]. Pixar Animations; 2016.
- Toy Story 3 [película]. Pixar Animation Studios; 2010.
- Wei M, Joshi AA, Zhang M, Mei L, Manis FR, He Q, et al. How age of acquisition influences brain architecture in bilinguals. *J Neurolinguistics.* 2015;36:35-55.
- Akpek EA, Sulemanjii DS, Arslan G. Effects of anesthesia on linguistic skills: can anesthesia cause language switches? *Anesth Analg.* 2002;95:1119-28.
- Pollard EM, Weingarten TN, Sprung J. Postoperative foreign language syndrome. *J Clin Anesth.* 2017;38:7-8.
- Marie P. Un cas d'anarthrie transitoire par lésion de la zone lenticulaire. *Travaux et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux.* 1907;1:153-7.
- Mariën P, Keulen S, Verhoeven J. Neurological aspects of foreign accent syndrome in stroke patients. *J Commun Disord.* 2019;77:94-113.
- Augustinaick JC, van der Kouwe AJ, Salat DH, Benner T, Stevens AA, Anness J, et al. H.M.'s contributions to neuroscience: a review and autopsy studies. *Hippocampus.* 2014;24(11):1267-86.
- Freleng F. *Canary row* [película]. Los Angeles, CA: Warner Bros; 1949.
- McNeill D, Levy E. Conceptual representations in language activity and gesture speech, place, and action. Spencer Foundation, Chicago, IL.; National Inst. of Mental Health (DHHS), Bethesda, MD; 1980.
- Morett LM, O'Hearn K, Luna B, Ghuman AS. Altered gesture and speech production in ASD detract from in-person communicative quality. *J Autism Dev Disord.* 2016;46:998-1012.
- Silverman LB, Eigsti IM, Bennetto L. I tawt i taw a puddy tat: Gestures in canary row narrations by high-functioning youth with autism spectrum disorder. *Autism Res.* 2017;10(8):1353-63.
- Chang SE, Garnett EO, Etchell A, Chow HM. Functional and neuroanatomical bases of developmental stuttering: Current insights. *Neuroscientist.* 2019;25(6):566-82.
- Cruz C, Amorim H, Beça G, Nunes R. Tartamudez neurológica: revisión de la bibliografía. *Rev Neurol.* 2018;66:59-64.
- Fletcher A, McAuliffe M. Examining variation in treatment outcomes among speakers with dysarthria. *Semin Speech Lang.* 2017;38(3):191-9.
- Sarva H, Deik A, Severt WL. Pathophysiology and treatment of alien hand syndrome. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2014;4:241.
- Albrecht F, Mueller K, Ballarini T, Lampe L, Diehl-Schmid J, Fassbender K, et al. Unraveling corticobasal syndrome and alien limb syndrome with structural brain imaging. *Cortex.* 2019;117:33-40.
- Peñas-Martínez M, Herrero-Velázquez S, Cortijo-García E, Mulero P, Marco-Llorente J. Degeneración corticobasal. *Rev Neurol.* 2012;54(Supl 4):S59-66.
- Statland J, Tawil R. Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurol Clin.* 2014;32(3):721-8, ix.
- Cimino PJ, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol.* 2018;148:799-811.
- Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):834-43.
- Iranzo A, Schenck CH, Fonte J. REM sleep behavior disorder and other sleep disturbances in Disney animated films. *Sleep Med.* 2007;8(5):531-6.
- Pluto's Judgment Day [película]. Walt Disney Productions; 1935.
- Dauvilliers Y, Schenck CH, Postuma RB, Iranzo A, Luppi PH, Plazzi G, et al. REM sleep behaviour disorder. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1):19.
- Matar E, Lewis SJ. REM sleep behaviour disorder: not just a bad dream. *Med J Aust.* 2017;207(6):262-8.
- Gadoth N, Oksenberg A. Kleine-Levin syndrome. An update and mini-review. *Brain Dev.* 2017;39(8):665-71.

34. Mudgal S, Jiloha RC, Kandpal M, Das A. Sleeping beauty: kleine-levin syndrome. *Indian J Psychiatry*. 2014;56(3):298-300.
35. Heidi. Capítulo 51: Clara ya puede andar. Nippon Animation; 1974.
36. Lehn A, Gelauff J, Hoeritzauer I, Ludwig L, McWhirter L, Williams S, et al. Functional neurological disorders: mechanisms and treatment. *J Neurol*. 2016;263(3):611-20.
37. Gilmour GS, Nielsen G, Teodoro T, Yogarajah M, Coebergh JA, Dilley MD, et al. Management of functional neurological disorder. *J Neurol*. 2020;267(7):2164-72.
38. Baker JH, Silver JR. Hysterical paraplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987; 50(4):375-82.
39. Dennō Senshi Porygon. Pokémon: episodio 38. TV Tokyo: Japón; 1997.
40. Takahashi T, Tsukahara Y. Pocket Monster incident and low luminance visual stimuli: special reference to deep red flicker stimulation. *Acta Paediatr Jpn*. 1998;40(6):631-7.
41. Radford B, Bartholomew R. Pokémon contagion: photosensitive epilepsy or mass psychogenic illness? *South Med J*. 2001;94(2):197-204.
42. Verrotti A, Tocco AM, Salladin C, Chiarelli F. Human photosensitivity: from pathophysiology and treatment. *Eur J Neurol*. 2005;12:828-4.
43. Fisher R, Harding G, Erba G, Barkley GL, Wilkins A. Photic and a pattern induced seizures: a review for the Epilepsy Foundation of America Working Group. *Epilepsia*. 2005;45:1426-41.
44. Sheryl WuDunn (December 18, 1997). TV Cartoon's Flashes Send 700 Japanese Into Seizures. *The New York Times*; 8 de marzo de 2016.
45. Japanese cartoon triggers seizures in hundreds of children [Internet]. CNN interactive; 17 de diciembre de 1997. Disponible en: <http://edition.cnn.com/WORLD/9712/17/video.seizures.update/>
46. Ishida S, Yamashita Y, Matsuishi T, Ohshima M, Ohshima H, Kato H, et al. Photosensitive seizures provoked while viewing "pocket monsters", a made-for-television animation program in Japan. *Epilepsia*. 1998;39(12):1340-4.
47. Ishiguro Y, Takada H, Watanabe K, Okumura A, Aso K, Ishikawa T. A follow-up survey on seizures induced by animated cartoon TV program "Pocket Monster". *Epilepsia*. 2004;45(4):377-83.
48. Takada H, Aso K, Watanabe K, Okumura A, Negoro T, Ishikawa T. Epileptic seizures induced by animated cartoon, "Pocket Monster". *Epilepsia*. 1999;40(7):997-1002.
49. Thirty Minutes over Tokyo. *The Simpson*. Episodio 23, temporada 10. Gracie Films; 1999.
50. Jozefowicz RF. Neurophobia: the fear of neurology among medical students. *Arch Neurol*. 1994;51:328-9.
51. Matsuzono K, Yokota C, Takekawa H, Okamura T, Miyamatsu N, Nakayama H, et al. Tochigi Junior High School Stroke Education Group; Participating Investigators of Tochigi Junior High School Stroke Education Group. Effects of stroke education of junior high school students on stroke knowledge of their parents: Tochigi project. *Stroke*. 2015;46(2):572-4.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Rizaport 10 mg películas bucodispersables EFG. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada película bucodispersable contiene 14,53 mg de benzoato de rizatriptán (equivalentes a 10 mg rizatriptán). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Películas bucodispersables. Película blanca rectangular flexible con dimensiones de 2 x 3 cm. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas:** tratamiento agudo de la fase de cefalea de las crisis de migraña con o sin aura en adultos. **4.2. Posología y forma de administración:** Posología. Rizaport no debe utilizarse profilácticamente. Adultos a partir de los 18 años de edad: la dosis recomendada es de 10 mg. Repetición de la dosis: las dosis deben estar separadas al menos por intervalos de 2 horas; en un período de 24 horas no deben tomarse más de 2 dosis: - para la recurrencia de la cefalea en las 24 horas: si la cefalea reaparece después del alivio de la crisis inicial, puede tomarse una nueva dosis. Deben respetarse los límites de administración indicados anteriormente. - falta de respuesta: la eficacia de una segunda dosis para el tratamiento de la misma crisis, cuando la dosis inicial es ineficaz, no ha sido estudiada en los estudios controlados. Por consiguiente, si un paciente no responde a la primera dosis, no debe tomarse una segunda dosis para la misma crisis. Los estudios clínicos muestran que los pacientes que no responden al tratamiento de una crisis, probablemente, todavía pueden responder al tratamiento de crisis posteriores. Algunos pacientes deben recibir la dosis mínima (5 mg) de rizatriptán, en particular los siguientes grupos de pacientes: - Pacientes en tratamiento con propranolol. La administración de rizatriptán debe separarse al menos 2 horas de la administración de propranolol. (Ver sección 4.5). - Pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. - Pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. Las dosis deben estar separadas al menos por intervalos de 2 horas; en un período de 24 horas no deben administrarse más de 2 dosis. Población pediátrica: niños y adolescentes (menores de 18 años de edad): no se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de rizatriptán en niños y adolescentes menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica. Pacientes de edad avanzada: la seguridad y eficacia de rizatriptán en pacientes de más de 65 años no se han evaluado sistemáticamente. **Forma de administración.** No es preciso tomar Rizaport películas bucodispersables con agua. La película bucodispersable debe ser colocada en la lengua, donde se disolverá y tragará con la saliva. La película bucodispersable puede utilizarse en situaciones en las que no dispone de líquidos, o para evitar las náuseas y los vómitos que pueden acompañar a la ingestión de comprimidos con líquidos. **4.3. Contraindicaciones:** hipersensibilidad a rizatriptán o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.; administración simultánea de inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o utilización en las dos semanas siguientes a la supresión del tratamiento con inhibidores de la MAO. (Ver sección 4.5); Rizatriptán está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o renal grave; Rizatriptán está contraindicado en pacientes que hayan sufrido un accidente cerebrovascular (ACV) o un ataque isquémico transitorio (AIT); hipertensión moderadamente grave o grave, o hipertensión leve no tratada; enfermedad arterial coronaria establecida, como cardiopatía isquémica (angina de pecho, antecedentes de infarto de miocardio o isquemia silente documentada), signos y síntomas de cardiopatía isquémica o angina de Prinzmetal; enfermedad vascular periférica; uso concomitante de rizatriptán y ergotamina, derivados de la ergotamina (entre ellos la metisergida) u otros agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D}. (Ver sección 4.5) **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Rizatriptán solo debe administrarse a pacientes en los que se haya establecido un claro diagnóstico de migraña. Rizatriptán no debe administrarse a pacientes con migraña basilar o hemipléjica. Rizatriptán no debe utilizarse para el tratamiento de cefaleas "atípicas", es decir, las que pueden asociarse con afecciones médicas potencialmente graves (p. ej. ACV, rotura de aneurisma) en las que la vasoconstricción cerebrovascular podría ser nociva. Rizatriptán puede asociarse con síntomas transitorios como tensión y dolor torácico, los cuales pueden ser intensos y afectar a la garganta (ver sección 4.8). Cuando se considere que estos síntomas indican cardiopatía isquémica, no deben tomarse más dosis y se debe llevar a cabo una evaluación adecuada. Como en el caso de otros agonistas de los receptores 5HT_{1B/1D}, rizatriptán no debe administrarse, sin una evaluación previa, en pacientes que es probable que padezcan una enfermedad cardíaca no identificada, ni en pacientes con riesgo de enfermedad coronaria (EC) [p. ej. pacientes con hipertensión, diabéticos, fumadores o usuarios de tratamientos sustitutivos de nicotina, varones de más de 40 años de edad, mujeres posmenopáusicas, pacientes con bloqueo de rama y los que tienen antecedentes familiares importantes de EC]. Las evaluaciones cardiológicas pueden no identificar a todos los pacientes que tienen una cardiopatía y en casos muy raros, se han producido acontecimientos cardíacos graves en pacientes sin cardiopatía subyacente cuando se les han administrado agonistas 5-HT₁. Los pacientes con EC establecida no deben ser tratados con rizatriptán (ver sección 4.3). Los agonistas de los receptores 5HT_{1B/1D} se han asociado con vasospasmo coronario. En casos raros, se ha notificado isquemia miocárdica o infarto con los agonistas de los receptores 5HT_{1B/1D} incluyendo rizatriptán (ver sección 4.8). No deben emplearse otros agonistas 5-HT_{1B/1D} (p. ej. sumatriptán) simultáneamente con rizatriptán (ver sección 4.5). Se recomienda esperar al menos seis horas después del uso de rizatriptán antes de la administración de medicamentos ergotámicos (p. ej., ergotamina, dihidroergotamina o metisergida). Después de la administración de una preparación con ergotamina deben transcurrir al menos 24 horas antes de administrarse rizatriptán. Aunque no se observaron efectos vasoespásticos aditivos en un estudio de farmacología clínica en el que 16 varones sanos recibieron rizatriptán oral y ergotamina parenteral, estos efectos aditivos son teóricamente posibles (ver sección 4.3). Se ha notificado síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el tratamiento concomitante con triptanes e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN). Estas reacciones pueden ser graves. Si se justifica clínicamente el tratamiento concomitante de rizatriptán y un ISRS o un IRSN, se recomienda un seguimiento adecuado del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento, con el aumento de la dosis o con la adición de otro medicamento serotoninérgico (ver sección 4.5). Las reacciones adversas pueden ser más frecuentes durante el uso concomitante de triptanes (agonistas 5-HT_{1B/1D}) y plantas medicinales que contengan hipérico (Hierba de San Juan, *Hypericum perforatum*). Se puede producir angioedema (p. ej. edema facial, hinchazón de lengua, edema faríngeo) en pacientes tratados con triptanes, entre ellos rizatriptán. Si se produce angioedema de la lengua o de la faringe, el paciente debe mantenerse bajo observación médica hasta que los síntomas hayan desaparecido. El tratamiento debe interrumpirse rápidamente y sustituirse por un medicamento que pertenezca a otra clase de medicamentos. Debe considerarse la posibilidad de interacción al administrar rizatriptán a pacientes en tratamiento con sustratos del CYP 2D6 (ver sección 4.5). **Cefaleas por abuso de medicación (CAM):** el uso prolongado de cualquier analgésico para tratar las cefaleas puede empeorarlas. Si se experimenta o se sospecha esta situación, debe obtenerse consejo médico y debe interrumpirse el tratamiento. El diagnóstico de cefaleas por abuso de medicación debe sospecharse en pacientes con cefaleas frecuentes o diarias a pesar de (o por) el uso regular de medicamentos para la cefalea. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** ergotamina, derivados de la ergotamina (incluyendo metisergida), otros agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D}: debido a un efecto aditivo, el uso concomitante de rizatriptán y ergotamina, derivados de la ergotamina (incluyendo metisergida) u otros agonistas de los receptores 5-HT_{1B/1D} (p. ej., sumatriptán, zolmitriptán, naratriptán) aumenta el riesgo de vasoconstricción de las arterias coronarias y de efectos hipertensivos. Esta combinación está contraindicada (ver sección 4.3). Inhibidores de la monoaminoxidasa: rizatriptán es metabolizado principalmente por la monoaminoxidasa subtipo 'A' (MAO-A). Las concentraciones plasmáticas de rizatriptán y su metabolito activo N-monodesmetil aumentaron por la administración simultánea de un inhibidor reversible selectivo de la MAO-A. Se esperan efectos análogos o mayores con inhibidores de la MAO no selectivos, reversibles (p. ej., linezolid) e irreversibles. Debido a un riesgo de vasoconstricción de las arterias coronarias y de crisis hipertensivas, la administración de rizatriptán a pacientes que toman inhibidores de la MAO está contraindicada (ver sección 4.3). Betabloqueantes: las concentraciones plasmáticas de rizatriptán pueden aumentar por la administración simultánea de propranolol. Este aumento se debe, con gran probabilidad, a la interacción metabólica de primer paso entre los dos medicamentos, ya que la MAO-A desempeña un papel en el metabolismo tanto de rizatriptán como de propranolol. Esta interacción conduce a un aumento medio del AUC y de la C_{max} del 70-80 %. En los pacientes tratados con propranolol, debe emplearse la dosis de 5 mg de rizatriptán (ver sección 4.2). En un estudio de interacción farmacológica, nadolol y metoprolol no alteraron las concentraciones plasmáticas de rizatriptán. **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)/ Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) y síndrome serotoninérgico:** ha habido notificaciones describiendo pacientes con síntomas compatibles con el síndrome serotoninérgico (que comprende estado mental alterado, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras el tratamiento concomitante con triptanes e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) (ver sección 4.4). Los estudios in vitro indican que rizatriptán inhibe la enzima citocromo P450 2D6 (CYP 2D6). No se dispone de datos de interacción clínica. Debe considerarse la posibilidad de interacción cuando se administra rizatriptán a pacientes en tratamiento con sustratos del CYP 2D6. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia:** Embarazo: no se ha establecido la seguridad del rizatriptán para su uso durante el embarazo. Los estudios realizados en animales no indican efectos nocivos con dosis superiores a las terapéuticas en el desarrollo del embrión o el feto, ni en el curso de la gestación, el parto y el desarrollo posnatal. Como los estudios de reproducción y desarrollo animal no siempre predicen la respuesta humana, rizatriptán solo deberá usarse durante el embarazo cuando sea claramente necesario. Lactancia: los estudios en ratas indicaron un paso muy alto de rizatriptán a la leche. Se observaron disminuciones transitorias muy leves en el peso corporal de las crías antes del destete solo cuando la exposición sistémica de la madre era bastante superior a los niveles de exposición máxima para humanos. No hay datos en humanos. Por tanto, deberá tenerse cuidado al administrar rizatriptán a mujeres que estén amamantando. La exposición del lactante debe reducirse al mínimo, evitando la lactancia durante las 24 horas siguientes al tratamiento. Fertilidad: no se han investigado los efectos sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en animales únicamente han revelado efectos mínimos sobre la fertilidad a concentraciones plasmáticas muy superiores a las concentraciones terapéuticas en humanos (más de 500 veces). **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** la migraña o el tratamiento con rizatriptán pueden producir somnolencia. Se debe recomendar a los pacientes que valoren su capacidad para realizar tareas complejas, tales como conducir, durante las crisis de migraña y tras la administración de rizatriptán. **4.8. Reacciones adversas:** Rizatriptán (como comprimidos y formulación liofilizada oral) se valoró hasta un año en más de 8.630 pacientes adultos en estudios clínicos controlados. Las reacciones adversas más frecuentes evaluadas en estudios clínicos fueron mareo, somnolencia y astenia/fatiga. Las siguientes reacciones adversas han sido evaluadas en estudios clínicos y/o notificadas en la experiencia tras la comercialización: muy frecuentes (≥ 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). **Trastornos del sistema inmunológico:** raras: reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia/reacciones anafilactoides. **Trastornos psiquiátricos:** frecuentes: insomnio; poco frecuentes: desorientación, nerviosismo. **Trastornos del sistema nervioso:** frecuentes: mareo, somnolencia, parestesia, cefalea, hipoestesia, disminución de la agudeza mental; poco frecuentes: ataxia, vértigo, disgeusia/mal sabor, temblor, síncope; frecuencia no conocida: crisis, síndrome serotoninérgico. **Trastornos oculares:** poco frecuentes: visión borrosa. **Trastornos cardíacos:** frecuentes: palpitaciones; poco frecuentes: arritmia, ECG anormal, taquicardia; raras: accidente cerebrovascular (la mayoría de estas reacciones adversas se han notificado en pacientes con factores de riesgo que predisponen a la arteriopatía coronaria), bradicardia; frecuencia no conocida: isquemia o infarto de miocardio (la mayoría de estas reacciones adversas se han notificado en pacientes de riesgo que predisponen a la arteriopatía coronaria). **Trastornos vasculares:** poco frecuentes: hipertensión, rubor/socofos; frecuencia no conocida: isquemia vascular periférica. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** frecuentes: molestia faríngea; poco frecuentes: disnea; raras: sibilancias. **Trastornos gastrointestinales:** frecuentes: náuseas, boca seca, vómitos, diarrea, dispepsia; poco frecuentes: sed; frecuencia no conocida: colitis isquémica. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** frecuentes: rubor; poco frecuentes: prurito, urticaria, angioedema (p. ej. edema facial, hinchazón de lengua, edema faríngeo) (ver también angioedema en la sección 4.4), erupción, sudor; frecuencia no conocida: necrólisis epidérmica tóxica. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** frecuentes: pesadec regional, dolor de cuello, rigidez; poco frecuentes: tensión regional, debilidad muscular, dolor facial, migraña. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** frecuentes: astenia/fatiga, dolor en el abdomen o en el pecho. Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9. Sobredosis:** Rizatriptán a la dosis de 40 mg (administrado bien como dosis única en comprimidos o en dos dosis con intervalos de 2 horas entre dosis) generalmente se toleró bien en más de 300 pacientes adultos; las reacciones adversas relacionadas con el medicamento más frecuentes fueron mareo y somnolencia. En un estudio de farmacología clínica en el que se administró rizatriptán a 12 sujetos adultos a dosis acumuladas totales de 80 mg (administradas en cuatro horas), dos presentaron síncope y/o bradicardia. Un sujeto, una mujer de 29 años de edad, tuvo vómitos, bradicardia y mareo, que empezaron tres horas después de recibir un total de 80 mg de rizatriptán (administrados en dos horas). Una hora después del comienzo de los otros síntomas se observó un bloqueo AV de tercer grado que respondió a atropina. El segundo sujeto, un varón de 25 años, presentó mareo transitorio, síncope, incontinencia y una pausa sistólica de 5 segundos (en el monitor ECG) inmediatamente después de una punción venosa dolorosa. La punción venosa se realizó dos horas después de que el sujeto recibiera un total de 80 mg de rizatriptán (administrado en cuatro horas). Además, sobre la base de la farmacología de rizatriptán, después de la sobredosis puede aparecer hipertensión u otros síntomas cardiovasculares más graves. En pacientes sospechosos de haber recibido una sobredosis con rizatriptán debe pensarse en la descontaminación gastrointestinal (p. ej. lavado gástrico seguido de carbón activado). Debe mantenerse un control clínico y electrocardiográfico al menos 12 horas aun cuando no se observen síntomas clínicos. Los efectos de la hemodilución o de la diálisis peritoneal sobre las concentraciones séricas de rizatriptán son desconocidos. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes:** metil etil cetona, alcohol isopropílico, sucralosa, levomentol, triacetina, glicirizado de amonio, copovidona, hidroxipropilcelulosa (E463), dióxido de Titanio (E171), butilhidroxitolueno (E321). **6.2. Incompatibilidades:** no procede. **6.3. Período de validez:** 3 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación:** no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase:** Sobre que consiste en capas de papel, película de PET, aluminio y copolímero de etileno. Cada película bucodispersable se envasa individualmente en un sobre a prueba de niños. Envases con 2 o 6 películas bucodispersables. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** la eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Exellis Healthcare, S.L Avenida de Miralcampo, 7. Polígono Industrial Miralcampo. 19200 Azuqueca de Henares. Guadalajara. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 83.547. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Octubre 2018. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Octubre 2018. **11. PRESENTACIÓN Y PRECIO:** Rizaport 10 mg películas bucodispersables EFG – 6 películas bucodispersables: PVP 25,38 €; PVP IVA 26,40 €. **12. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Reembolsado por el SNS.

Referencias: 1. Nair AB, Shah J, Jacob S, et al. Development of Mucoadhesive Buccal Film for Rizatriptan: In Vitro and In Vivo Evaluation. *Pharmaceutics*. 2021 May 15;13(5):728. 2. Salehi S, Boddohi S. New formulation and approach for mucoadhesive buccal film of rizatriptan benzoate. *Prog Biomater*. 2017 Dec;6(4):175-187. 3. Intel Genx 2017. Disponible en: <https://www.intelgenx.com/newsrooms/new-rooms/112-2017/386-1-telgenx-to-regain-exclusive-worldwide-rights-to-develop-and-commercialize-rizaport-r.html>. Acceso: noviembre 2021. 4. Intel Genx 2012. Disponible en: <https://www.intelgenx.com/newsrooms/newsrooms/117-2012/111-telgenx-achieves-positive-pivotal-study-results-for-bioequivalent-anti-migraine-versafilm-formulation-of-maxalt-mit.html>. Acceso: noviembre 2021. 5. Ficha técnica Rizaport®. 2021. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83547/FT_83547.html (fecha de acceso: noviembre 2021).

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Nabil 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG. Nabil 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Nabil 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. Nabil 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. Nabil 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. Nabil 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG: comprimidos recubiertos con película de color rosa a naranja y forma elíptica biconvexa. **4. DATOS CLÍNICOS: 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Tratamiento de pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave. **4.2 Posología y forma de administración:** El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la demencia de Alzheimer. El tratamiento se debe iniciar únicamente si se dispone de un cuidador que monitorice regularmente la toma del fármaco por parte del paciente. Se debe realizar el diagnóstico siguiendo las directrices actuales. La tolerabilidad y la dosis de memantina se deben reevaluar de forma regular, preferiblemente dentro de los 3 meses posteriores al inicio del tratamiento. Por lo tanto el beneficio clínico de memantina y la tolerabilidad del paciente al tratamiento se deben reevaluar de forma regular de acuerdo a las directrices clínicas vigentes. El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras el beneficio terapéutico sea favorable y el paciente tolere el tratamiento con memantina. La interrupción del tratamiento con memantina se debe considerar cuando ya no se evidencie su efecto terapéutico o si el paciente no tolera el tratamiento. Nabil 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 Nabil 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. Nabil 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 neurolépticos. 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 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 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 para conducir y de utilizar máquinas, de forma que se debe advertir especialmente a los pacientes ambulatorios para que tomen precauciones especiales. **4.8 Reacciones adversas:** En los ensayos clínicos en pacientes con demencia de leve a grave, en los que se incluyeron 1784 pacientes tratados con memantina y 1595 pacientes tratados con placebo, la incidencia global de reacciones adversas con memantina no difirió de la de aquellos tratados con placebo; las reacciones adversas fueron, por lo general, de leves a moderadas en gravedad. Las reacciones adversas con mayor frecuencia de aparición que se observaron con una incidencia superior en el grupo de memantina respecto al grupo placebo fueron vértigo (6,3% frente a 5,6%, respectivamente), cefalea (5,2% frente a 3,9%), estreñimiento (4,6% frente a 2,6%), somnolencia (3,4% frente a 2,2%) e hipertensión (4,1% frente a 2,8%). Las reacciones adversas enumeradas en la siguiente tabla proceden de los ensayos clínicos realizados con memantina y la experiencia post-comercialización. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas se categorizan conforme al sistema de clasificación por órganos, usando el siguiente convenio: muy frecuentes (1/10), frecuentes (de 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (de 1/1.000 a < 1/100), raras (de 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Infecciones e infestaciones: Poco frecuentes: Infecciones fúngicas. Trastor 1 no del sistema inmunológico: Frecuentes: Hipersensibilidad al medicamento. 2 Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: Somnolencia. Poco frecuentes: Confusión, Alucinaciones . Frecuencia no conocida: Reacciones psicóticas . Trastornos del sistema nervioso: Frecuentes: Vértigo, Alteración del equilibrio. Poco frecuentes: Alteración de la marcha. Muy raras: Convulsiones. Trastornos cardíacos: Poco frecuentes: Insuficiencia cardíaca. Trastornos vasculares: Frecuentes: Hipertensión. Poco frecuentes: Trombosis venosa/tromboembolismo. Trastornos r 2 respiratorios, torácicos y mediastínicos: Frecuentes: Disnea. Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: Estreñimiento. Poco Frecuentes: Vómitos. Frecuencia no conocida: Pancreatitis .Trastornos hepatobiliares: Frecuentes: Pruebas de función hepática elevadas. Frecuencia no conocida: Hepatitis. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: Cefalea. Poco frecuentes: Fatiga. 1) Las alucinaciones se han observado principalmente en pacientes con enfermedad de Alzheimer grave. 2) Se han notificado casos aislados en la experiencia post-comercialización. La enfermedad de Alzheimer ha sido asociada con depresión, ideación suicida y suicidio. En la experiencia post-comercialización, se ha notificado la aparición de estos acontecimientos en pacientes tratados con memantina. Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es. **4.9 Sobredosis:** Sólo se dispone de experiencia limitada en casos de sobredosis de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización. Síntomas: Sobredosis relativamente altas (200 mg y 105 mg/día durante 3 días respectivamente) se han asociado únicamente con síntomas como cansancio, debilidad y/o diarrea o han sido asintomáticas. En casos de sobredosis por debajo de 140 mg o dosis no conocida aparecieron en los pacientes síntomas a nivel del sistema nervioso central (confusión, adormecimiento, somnolencia, vértigo, agitación, agresividad, alucinaciones y alteraciones de la marcha) y/o de origen gastrointestinal (vómitos y diarreas). En el caso más extremo de sobredosis, el paciente sobrevivió a la ingesta oral de un total de 2000 mg de memantina con efectos a nivel del sistema nervioso central (coma durante 10 días, y posterior diplopía y agitación). El paciente recibió tratamiento sintomático y plasmaféresis, recuperándose sin secuelas permanentes. En otro caso de sobredosis grave, el paciente también sobrevivió y se recuperó. Dicho paciente había recibido 400 mg de memantina por vía oral, y experimentó síntomas a nivel del sistema nervioso central tales como inquietud, psicosis, alucinaciones visuales, proconvulsividad, somnolencia, estupor e inconsciencia. Tratamiento: En caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático. No existe antídoto específico para la intoxicación o sobredosis. Se deben utilizar procedimientos clínicos estándar para la eliminación del principio activo de forma apropiada, por ej.: lavado gástrico, carbón activado (interrupción de la recirculación enterohepática potencial), acidificación de la orina, diuresis forzada. En caso de aparición de signos y síntomas de sobrestimulación general del sistema nervioso central (SNC), se debe considerar llevar a cabo un tratamiento clínico sintomático cuidadoso. **6. DATOS FARMACÉUTICOS: 6.1 Lista de excipientes Núcleo de la cápsula:** Celulosa microcristalina; Povidona K-25; Croscarmellose sódica; Estearato de magnesio; Recubrimiento del comprimido de 10 mg; Hidroxipropilcelulosa; Talco; Recubrimiento del comprimido de 20 mg; Hidroxipropilcelulosa; Hipromelosa; Talco; Dióxido de titanio (E171); Óxido de hierro amarillo (E172); Óxido de hierro rojo (E172); Amarillo anaranjado S (E110). **6.2 Incompatibilidades:** No procede. **6.3 Período de validez:** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación:** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase:** Nabil 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: se acondiciona en blísters PVC+PCTFE+PVC Aluminio en envases con 112 comprimidos. Nabil 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. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Nabil 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 79.079 Nabil 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:** Nabil 10 mg comprimidos EFG - 112 comprimidos: PVP 138,65 €; PVP IVA: 144,20€. Nabil 20 mg comprimidos EFG - 56 comprimidos: PVP 138,65 €; PVP IVA 144,20 €. **12. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsado por el SNS. Diagnóstico hospitalario. Cupón precinto con visado de inspección.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: NABILA 10 MG/ML SOLUCIÓN ORAL EFG. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada ml de solución contiene 10 mg de memantina hidrocloreto, 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 evidencia 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 cucharita o a un vaso con una pequeña cantidad de agua. **4.3. Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con epilepsia, antecedentes de crisis convulsivas o en pacientes con factores de riesgo para padecer epilepsia. Se debe evitar la administración concomitante de otros antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA) como la amantadina, la ketamina y el dextrometorfano. Estos compuestos actúan sobre el mismo sistema receptor que memantina y, por lo tanto, las reacciones adversas (principalmente relacionadas con el Sistema Nervioso Central [SNC]) pueden ser más frecuentes o más intensas. Todos aquellos factores que aumenten el pH urinario pueden requerir una monitorización rigurosa del paciente. Entre estos factores se incluyen cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de carnívora a vegetariana, o una ingesta masiva de tampones gástricos alcalinizantes. Asimismo, el pH urinario puede estar elevado en estados de acidosis tubular renal (ATR) o infecciones graves del tracto urinario por bacterias del género Proteus. En la mayoría de los ensayos clínicos, se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente, enfermedad cardíaca congestiva (NYHA III-IV) o hipertensión no controlada. Como consecuencia, los datos en estos pacientes son limitados y los pacientes que 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 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. 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 lipofilia del principio activo, es probable que así sea. Las mujeres que tomen memantina deben suspender la lactancia materna. **Fertilidad:** No se notificaron con memantina reacciones adversas en fertilidad ni en hombres ni en mujeres. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La enfermedad de Alzheimer de moderada a grave afecta normalmente la capacidad de conducción y compromete la capacidad para utilizar máquinas. Además, memantina presenta una influencia de leve a moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, de forma que se debe advertir especialmente a los pacientes ambulatorios para que tomen precauciones especiales. **4.8. Reacciones adversas:** En los ensayos clínicos en pacientes con demencia de leve a grave en los que se incluyeron 1784 pacientes tratados con memantina y 1595 pacientes tratados con placebo, la incidencia global de reacciones adversas con memantina no difirió de la de aquellos tratados con placebo; las reacciones adversas fueron por lo general de leves a moderadas en gravedad. Las reacciones adversas con mayor frecuencia de aparición que se observaron con una incidencia superior en el grupo de memantina respecto al grupo placebo fueron vértigo (6,3% frente a 5,6%, respectivamente), dolor de cabeza (5,2% frente a 3,9%), estreñimiento (4,6% frente a 2,6%), somnolencia (3,4% frente a 2,2%) e hipertensión (4,1% frente a 2,8%). Las reacciones adversas al medicamento (RAM) enumeradas en la siguiente tabla proceden de los ensayos clínicos realizados con memantina y la experiencia postcomercialización. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas se categorizaron conforme al sistema de clasificación por órganos, usando el siguiente convenio: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. La enfermedad de Alzheimer ha sido asociada con depresión, ideación suicida y suicidio. En la experiencia post-comercialización, se ha notificado la aparición de estos acontecimientos en pacientes tratados con memantina. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **4.9. Sobredosis:** solo se dispone de experiencia limitada en casos de sobredosis de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización. **Síntomas:** sobredosis relativamente altas (200 mg y 105 mg/día durante 3 días respectivamente) se han asociado únicamente con síntomas como cansancio, debilidad y/o diarrea o han sido asintomáticas. En casos de sobredosis por debajo de 140 mg o dosis no conocida aparecieron en los pacientes síntomas a nivel del sistema nervioso central (confusión, adormecimiento, somnolencia, vértigo, agitación, agresividad, alucinaciones y alteraciones de la marcha) y/o de origen gastrointestinal (vómitos y diarrea). En el caso más extremo de sobredosis, el paciente sobrevivió a la ingesta oral de un total de 2000 mg de memantina con efectos a nivel del sistema nervioso central (coma durante 10 días, y posterior diplopía y agitación). El paciente recibió tratamiento sintomático y plasmaféresis, recuperándose sin secuelas permanentes. En otro caso de sobredosis grave, el paciente también sobrevivió y se recuperó. Dicho paciente había recibido 400 mg de memantina por vía oral, y experimentó síntomas a nivel del sistema nervioso central tales como inquietud, psicosis, alucinaciones visuales, proconvulsividad, somnolencia, estupor e inconsciencia. **Tratamiento:** en caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático. No existe antídoto específico para la intoxicación o sobredosis. Se deben utilizar procedimientos 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

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

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

debe considerar llevar a cabo un tratamiento clínico sintomático cuidadoso. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes:** Sorbato potásico (E202). Sorbitol líquido no cristizable (E420). Agua purificada. **6.2. Incompatibilidades:** No aplica. **6.3. Período de validez:** 24 meses. Una vez abierto, el contenido del frasco debe ser utilizado en 3 meses. **6.4. Precauciones especiales de conservación:** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase:** Botella: vidrio topacio tipo III. Cierre: tapon de seguridad HDPE, EPE. Jeringa de dosificación oral: cuerpo de polipropileno y émbolo púrpura, con capacidad de 2 ml y graduación cada 0,5 ml. Adaptador: polipropileno de baja densidad. Envases: 50 o 100 ml. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Exeltis Healthcare, S.L. Avda. de Miralcampo, 7. Polígono Industrial Miralcampo. 19200 Azuqueca de Henares (Guadalajara), España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** 83.051. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Abril 2018. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Abril 2018. **11. PRESENTACIONES Y PRECIO:** Nabila 10 mg/ml solución oral EFG, frasco de 100 ml: PVP 124,29 €; PVP IVA 129,26 €. **12. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsado por el SNS. Diagnóstico hospitalario. Cupón pre-cargado con visado de inspección. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.org.es>

BIBLIOGRAFÍA: **1.** Ficha técnica Nabila 10 y 20 mg comprimidos recubiertos. <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html> (fecha de acceso: diciembre 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 (fecha de acceso: diciembre 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.