



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Polimedición y Prescripción “off-label” del Paciente con Daño Cerebral Adquirido y Lesión Medular

Raquel Merino Méndez

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Tesis doctoral

**POLIMEDICACIÓN Y PRESCRIPCIÓN “OFF-LABEL”  
DEL PACIENTE CON DAÑO CEREBRAL ADQUIRIDO Y  
CON LESIÓN MEDULAR**





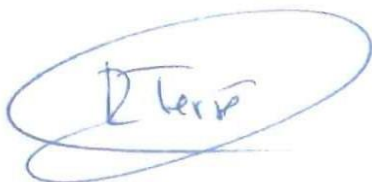
UNIVERSIDAD DE BARCELONA  
FACULTAD DE FARMACIA Y CIENCIAS DE LA ALIMENTACIÓN

PROGRAMA DE DOCTORADO  
INVESTIGACIÓN DESARROLLO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS

**POLIMEDICACIÓN Y PRESCRIPCIÓN “OFF-LABEL”  
DEL PACIENTE CON DAÑO CEREBRAL ADQUIRIDO Y CON  
LESIÓN MEDULAR**

Memoria presentada por Raquel Merino Méndez para optar al título de doctor  
por la Universidad de Barcelona

Directores



Dra. Rosa Terré Boliart



Dr. Antoni de Pàdua Boix Montanés

Doctoranda



Raquel Merino Méndez

Tutora



Dra. Ana C. Calpena Campmany



A mi familia







# AGRADECIMIENTOS

Me gustaría transmitir mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que de una manera u otra, tanto a nivel profesional como personal, han participado en la realización de esta tesis doctoral.

En primer lugar quiero dar las gracias a mis dos directores: a la Dra. Rosa Terré Boliart y al Dr. Antoni de Pàdua Boix Montanés, por creer en esta tesis doctoral, por todo el tiempo invertido en su elaboración y revisión, por sus consejos tan valiosos y por estar siempre disponibles.

A la Dra Ana Cristina Calpena, por haber aceptado ser mi tutora, por sus consejos y entusiasmo.

A los compañeros del Institut Guttmann: a todo el equipo del servicio de farmacia que siempre llevaré en mi corazón, a Bárbara Vidal por su contribución en la extracción de los datos, a Raquel López y a Eloy Opisso por su ayuda en el análisis estadístico y consejos y a Olga Araujo por su apoyo en la obtención de referencias bibliográficas.

A mis compañeros del servicio de farmacia del Hospital de Mataró: por abrirme de nuevo sus puertas, por facilitarme los horarios, por sus ánimos y por sus consejos. También quiero agradecer a Agustí Viladot su ayuda en la revisión de referencias bibliográficas.

A mis padres y hermana, por su ayuda incondicional que como siempre me ha permitido alcanzar uno de mis objetivos profesionales.

A mi pareja, por creer en mí, por darme ánimos en los momentos más difíciles y por toda su paciencia que no ha sido poca.

A mis amigas, en especial a Clara, por todos los consejos que me han hecho reflexionar y por dar su toque personal al formato de este proyecto.

Y sobretodo a mi hija...ser madre y llevar a cabo una tesis no ha sido tarea fácil, sobretodo cuando sabes lo que se ha tenido que sacrificar para que este proyecto pudiera salir adelante. Por este motivo y muchos otros, te estaré siempre agradecida.

**Raquel**

[Escriba texto]

# ABREVIATURAS

A	Tracto Alimentario y Metabolismo
ABCD	Vía Aérea, Ventilación/Respiración, Circulación, Déficits Neurológicos
AEMPS	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
AHA/ASA	“American Heart Association/American Stroke Association”
AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
APEAS	Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud
ASIA	“American Spinal Injury Association scale”
ATC	Grupo terapéutico según la clasificación Terapéutica, Anatómica y Química
C	Cervical
CFT	Comisión de Farmacia y Terapéutica
CV	Cardiovascular
DC	Daño Cerebral Adquirido
DCNT	Daño Cerebral No Traumático
DCT	Daño Cerebral Traumático
DRS	“Disability Rating Scale”
ECA	Enzima Convertidora de la Angiotensina
EMA	Agencia Europea del Medicamento
EP	Embolia Pulmonar
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
FA	Fibrilación auricular
FDA	“Food and Drug Administration”
FIM	Escala de Independencia Funcional
GABA	Ácido Gamma-Aminobutírico
GCS	Escala del Coma de Glasgow
HSP	Hiperactividad Simpática Paroxística
HTA	Hipertensión Arterial
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
L	Lumbar

LM	Lesión Medular
N	Sistema Nervioso
OMS	Organización Mundial de la Salud
NIHSS	“National Institute of Health Stroke Scale”
RANCHO	Escala RANCHO Los Amigos
S	Sacro
SIADH	Síndrome de la Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Sistema Nervioso Periférico
STAMP	Grupo de expertos sobre Acceso Seguro y Oportuno a Medicamentos para Pacientes
T	Torácico
TVP	Trombosis Venosa Profunda

[Escriba texto]

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	
<b>1.1. ANATOMÍA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</b>	<b>20</b>
1.1.1. Encéfalo	20
1.1.2. Médula espinal	26
<b>1.2. DAÑO CEREBRAL ADQUIRIDO</b>	<b>32</b>
1.2.1. Definición	32
1.2.2. Epidemiología	32
1.2.3. Fisiopatología	33
1.2.4. Clínica	35
1.2.5. Etiopatogenia	36
1.2.6. Manejo	37
1.2.7. Complicaciones	38
<b>1.3. LESIÓN MEDULAR</b>	<b>48</b>
1.3.1. Definición	48
1.3.2. Epidemiología	48
1.3.3. Fisiopatología	48
1.3.4. Clínica	49
1.3.5. Etiopatogenia	50
1.3.6. Manejo	51
1.3.7. Complicaciones	51
<b>1.4. POLIMEDICACIÓN Y CRONICIDAD</b>	<b>64</b>
1.4.1. Intervenciones sobre cronicidad	69
<b>1.5. PRESCRIPCIÓN “off-label”</b>	<b>71</b>
1.5.1. Definición	71
1.5.2. Marco legal	73
1.5.3. Evidencia científica	75
1.5.4. Perspectiva del paciente	76
1.5.5. Perspectiva del prescriptor	76
1.5.6. Perspectiva del farmacéutico hospitalario	77
1.5.7. Perspectiva de la industria farmacéutica	77
1.5.8. Costes de los medicamentos “off-label”	78
1.5.9. Marco de apoyo a las iniciativas de ampliación de indicaciones	78
<b>2. OBJETIVOS</b>	
<b>2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>81</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODO</b>	
<b>3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO</b>	<b>83</b>
<b>3.2. ÁMBITO DEL ESTUDIO</b>	<b>83</b>

<b>3.3. MUESTRA</b>	<b>83</b>
3.3.1. Criterios de inclusión	83
3.3.2. Criterios de exclusión	83
<b>3.4. VARIABLES</b>	<b>84</b>
3.4.1. Variables demográficas	84
3.4.2. Variables farmacoterapéuticas	84
3.4.3. Variables clínicas	84
<b>3.5. OBTENCIÓN DE LA MUESTRA Y DE LOS DATOS</b>	<b>87</b>
3.5.1. Depuración de los datos	87
<b>3.6. METODOLOGÍA DE TRABAJO</b>	<b>87</b>
<b>3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>88</b>
3.7.1. Análisis univariado	88
3.7.2. Análisis bivariado	88
<b>4. RESULTADOS</b>	
<b>4.1. DAÑO CEREBRAL ADQUIRIDO</b>	<b>90</b>
4.1.1. Datos demográficos y clínicos	90
4.1.2. Grupos terapéuticos prescritos	90
4.1.3. Relación entre los grupos terapéuticos prescritos y escalas de valoración funcional	96
4.1.4. Polimedicación	99
4.1.5. Prescripción “off-label”	101
<b>4.2. LESIÓN MEDULAR</b>	<b>106</b>
4.2.1. Datos demográficos y clínicos	106
4.2.2. Grupos terapéuticos prescritos	107
4.2.3. Relación entre los grupos terapéuticos prescritos y escalas de valoración funcional	110
4.2.4. Polimedicación	112
4.2.5. Prescripción “off-label”	112
<b>5. DISCUSIÓN</b>	
<b>5.1. DAÑO CEREBRAL ADQUIRIDO</b>	<b>117</b>
5.1.1. Polimedicación	117
5.1.2. Grupos terapéuticos prescritos en DCT	117
5.1.3. Relación entre los grupos terapéuticos prescritos y escalas de valoración funcional en DCT	118
5.1.4. Grupos terapéuticos prescritos en DCNT	119
5.1.5. Prescripción “off-label”	120
<b>5.2. LESIÓN MEDULAR</b>	<b>130</b>
5.2.1. Polimedicación	130
5.2.2. Grupos terapéuticos prescritos	130

5.2.3. Prescripción “off-label”	132
<b>6. CONCLUSIONES</b>	
6.1. DAÑO CEREBRAL ADQUIRIDO	141
6.2. LESIÓN MEDULAR	142
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>144</b>
<b>8. ANEXO</b>	
8.1.1. Publicación: “Prevalence of medication and off-label medication use in acquired brain injury at a neurorehabilitation hospital”.	161





# RESUMEN

## **Objetivos**

Describir y analizar la prevalencia de la polimedicación y de la prescripción “off-label” de los pacientes con daño cerebral adquirido (DC) y con lesión medular (LM) que estaban ingresados en un hospital de neurorehabilitación.

## **Metodología**

Se realizó un estudio de prevalencia de los pacientes con daño cerebral de causa traumática (DCT) y no traumática (DCNT) y LM ingresados para tratamiento rehabilitador.

Se registraron características demográficas, clínicas y los medicamentos que estaban prescritos el día del estudio. La polimedicación se definió como la prescripción de  $\geq 6$  principios activos.

Se realizó una revisión sistemática de la historia clínica de cada paciente para confirmar las indicaciones de los medicamentos prescritos y si éstas estaban aprobadas o no por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

## **Resultados**

### DC

Se incluyeron 68 pacientes con DC (27 fueron DCT y 41 DCNT). En DCT, la media de edad fue de 42 años (21-74) y el 66.7% fueron hombres. En DCNT, la media de edad fue de 49 años (8-72) y el 65,9% fueron hombres.

En DCT, los grupos terapéuticos más prescritos fueron los antidepresivos (81,5%), otros analgésicos y antipiréticos (77,8%) y los antiepilépticos (74,1%). El 77.7% de los pacientes llevaban prescritos  $\geq 6$  principios activos. En DCNT, los más prescritos fueron, los antitrombóticos (80,5%), otros analgésicos y antipiréticos (78%), antidepresivos (75,6%) y laxantes (75,6%). El 92.5% de los pacientes se consideraron polimedicados.

El 29.6% de todos los medicamentos prescritos fueron “off-label”, siendo los más frecuentes los del grupo terapéutico del sistema nervioso.

### LM

Se incluyeron 37 pacientes con LM. La media de edad fue de 47 años (3-82) y el 73% fueron hombres.

Los grupos terapéuticos más prescritos fueron: otros analgésicos y antipiréticos

(86,5%), laxantes (78,4%) y antiepilépticos (64,9%,). El 83,8% de los pacientes llevaban prescritos  $\geq 6$  fármacos.

El 17,9% de todos los medicamentos prescritos fueron “off-label”, siendo los más frecuentes los del grupo terapéutico del sistema nervioso.

## **Discusión**

### **DC**

En DCT, los principales grupos terapéuticos prescritos, fueron los relacionados con el sistema nervioso. Esto sugiere la necesidad de tratar las secuelas neuroconductuales de estos pacientes. En DCNT, el 80,5% de los pacientes sufrió un ictus por lo que la prescripción de terapia cardíaca fue muy prevalente.

La principal indicación “off-label” detectada fue el trastorno conductual.

El trastorno conductual se manejó con antidepresivos, antipsicóticos atípicos y ansiolíticos. El ácido valproico fue el antidepresivo más utilizado. Este medicamento ha mostrado algún éxito en el control de la incidencia de este trastorno en DC. En cuanto a los antipsicóticos atípicos, la evidencia también es escasa. Las guías de práctica clínica no recomiendan el uso de benzodiazepinas en estos pacientes por sus efectos adversos.

### **LM**

El grupo terapéutico más prescrito en estos pacientes fue el de otros analgésicos y antipiréticos, siendo el paracetamol el principio activo más habitual para manejar el dolor.

La principal indicación “off-label” observada fue el dolor neuropático. Gabapentina fue el antiepiléptico más usado. A pesar de la escasa evidencia, expertos en LM sugieren su uso en primera línea para el tratamiento del dolor neuropático. Duloxetina parece ser útil para esta indicación a pesar de que falten estudios de eficacia en estos pacientes. La utilización de opioides para esta finalidad es controvertida.

## **Conclusiones**

El alto índice de prescripción de medicamentos y la prescripción “off-label” en estos pacientes requieren de un seguimiento farmacoterapéutico que garantice una prescripción óptima según la evidencia disponible y disminuya los problemas relacionados con la polimedicación.





# **1. INTRODUCCIÓN**

---

## 1.1 ANATOMÍA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El sistema nervioso es una red compleja de estructuras especializadas que tienen como misión controlar y regular el funcionamiento de los diversos órganos y sistemas, coordinando su interrelación y la relación del organismo con el medio externo.

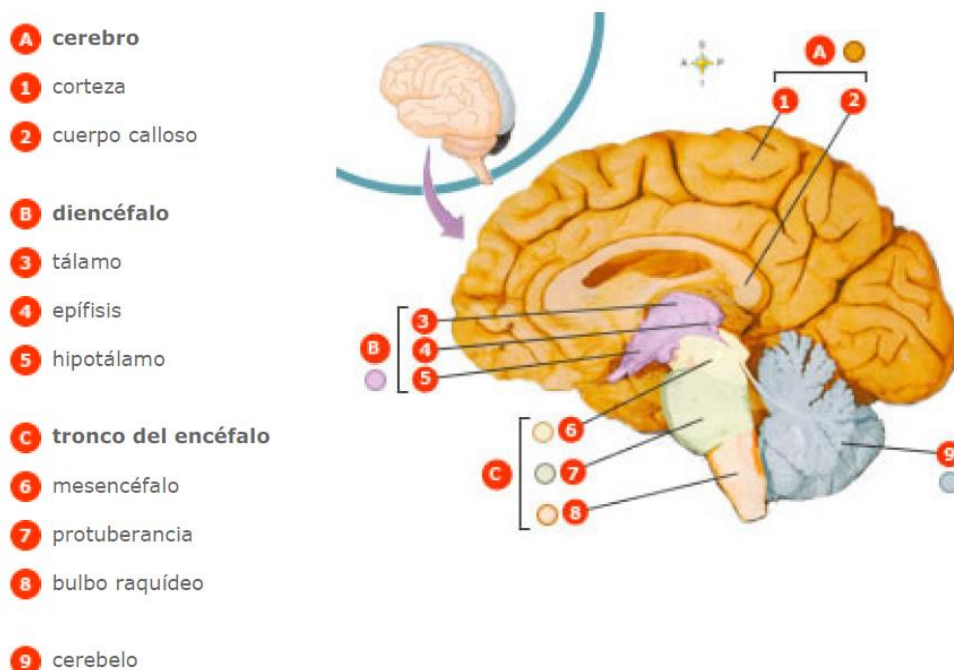
El sistema nervioso se divide en dos grandes subsistemas: sistema nervioso central (SNC) compuesto por el encéfalo y la médula espinal y sistema nervioso periférico (SNP), dentro del cual se incluyen todos los tejidos nerviosos situados fuera del sistema nervioso central.

El SNC está formado por el encéfalo y la médula espinal. Recibe, integra y correlaciona distintos tipos de información sensorial. Además el SNC es también la fuente de nuestros pensamientos, emociones y recuerdos. Tras integrar la información, a través de funciones motoras que viajan por nervios del SNP ejecuta una respuesta adecuada (1).

### 1.1.1 Encéfalo

Consta de cuatro partes principales: el tronco del encéfalo, el cerebelo, el diencefalo y el cerebro (Imagen 1) (1).

**Imagen 1. Anatomía del encéfalo.** Reproducido de: Tortosa (2021) (1).



## Tronco del encéfalo

Consta de tres partes: el bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo. Del tronco del encéfalo salen diez de los doce pares craneales, los cuales se ocupan de la innervación de estructuras situadas en la cabeza.

### *a. Mesencéfalo*

Se extiende desde la protuberancia hasta el diencefalo. Entre los núcleos que comprende el mesencéfalo se encuentra la sustancia negra y los núcleos rojos izquierdo y derecho, los cuales participan en la regulación subconsciente de la actividad muscular. Los núcleos mesencefálicos relacionados con los pares craneales son: nervio motor ocular común (III: condiciona la acomodación del cristalino y la constricción de la pupila) y nervio patético (IV: permite el movimiento del globo ocular).

### *b. Protuberancia*

Está situada inmediatamente por encima del bulbo. Contiene núcleos que participan, junto al bulbo, en la regulación de la respiración así como núcleos relacionados con cuatro pares craneales: nervio trigémino (V: la porción sensitiva transmite las sensaciones de tacto, dolor, temperatura y propiocepción de la cara y la porción motora inerva los músculos de la masticación), nervio motor ocular externo (VI: permite los movimientos del globo ocular), nervio facial (VII: la porción sensitiva transporta la sensibilidad gustativa de los 2/3 anteriores de la lengua, la porción motora somática inerva la musculatura de la mímica facial y la porción motora parasimpática inerva las glándulas salivales y lagrimales) y nervio vestíbulo-coclear (VIII: transporta los impulsos sensoriales del equilibrio y audición).

### *c. Bulbo raquídeo*

Es la parte del encéfalo que se une a la medula espinal y constituye la parte inferior del tronco encefálico. Se localizan numerosos núcleos que regulan la función respiratoria, los latidos cardíacos y el diámetro vascular. Otros núcleos regulan el vómito, la tos, el estornudo, el hipo y la deglución. Los núcleos relacionados con los pares craneales son: nervio vestibulococlear (VIII), nervio glossofaríngeo (IX: la porción sensorial transporta la sensibilidad gustativa del 1/3 posterior de la lengua, la porción motora somática inerva la musculatura que permita la elevación de la faringe durante la deglución y la porción motora parasimpática inerva la glándula parótida), nervio vago (X: la función sensorial transporta la sensibilidad de la epiglotis, faringe, así como estímulos que permiten el control de la presión arterial y la función respiratoria, la porción motora somática inerva los músculos de la garganta y cuello permitiendo la deglución, tos y la fonación y la porción motora parasimpática inerva la musculatura lisa de los órganos digestivos, el miocardio y las glándulas del tubo digestivo), nervio espinal (XI:

inerva músculos deglutorios, el músculo trapecio y el músculo esternocleidomastoideo) y nervio hipogloso (XII: inerva la musculatura lingual).

En el tronco del encéfalo también se sitúa la formación reticular, un conjunto de pequeñas áreas de sustancia gris entremezcladas con cordones de sustancia blanca formando una red. Este sistema se encarga de mantener la conciencia y el despertar (1).

### Cerebelo

Ocupa la porción posteroinferior de la cavidad craneal detrás del bulbo raquídeo y protuberancia. La función principal es la coordinación de los movimientos. Además, participa en la regulación de la postura y el equilibrio (1).

### Diencéfalo

Se sitúa entre el tronco del encéfalo y el cerebro, y consta de dos partes principales: el tálamo y el hipotálamo.

#### *a. Tálamo*

Consiste en dos masas simétricas de sustancia gris organizadas en diversos núcleos, con fascículos de sustancia blanca entre los núcleos. Están situados a ambos lados del III ventrículo. El tálamo es la principal estación para los impulsos sensoriales que llegan a la corteza cerebral desde la médula espinal, el tronco del encéfalo, el cerebelo y otras partes del cerebro. Además, el tálamo desempeña una función esencial en la conciencia y la adquisición de conocimientos, así como en el control de las emociones y la memoria. Asimismo, el tálamo participa en el control de acciones motoras voluntarias y el despertar.

#### *b. Hipotálamo*

Está situado en un plano inferior al tálamo y consta de más de doce núcleos con funciones distintas. El hipotálamo controla muchas actividades corporales y es uno de los principales reguladores de la homeostasis:

- Regulación del sistema nervioso autónomo: controla e integra las actividades del sistema nervioso, que a su vez regula la contracción del músculo liso, el cardíaco, así como las secreciones de muchas glándulas.
- Regulación de la hipófisis: regula la secreción de las hormonas de la hipófisis anterior a través de las hormonas reguladoras hipotalámicas.



- Regulación de las emociones y el comportamiento: junto con el sistema límbico, el hipotálamo regula comportamientos relacionados con la ira, agresividad, dolor, placer y excitación sexual.
- Regulación de la ingestión de bebidas y alimentos: el centro de la alimentación, controla la sensación de hambre y saciedad, y el centro de la sed, se estimula ante cambios en la presión osmótica del espacio extracelular.
- Regulación de la temperatura corporal: ante cambios en la temperatura corporal, el hipotálamo estimula mecanismos que favorecen la pérdida o retención de calor a través de estímulos que viajan por el sistema nervioso autónomo.
- Regulación de los ritmos circadianos y del estado de conciencia: regula los hábitos de sueño y vigilia estableciendo un ritmo circadiano (1).

### Cerebro

Forma la mayor parte del encéfalo y se apoya en el diencefalo y el tronco del encéfalo. Consta de la corteza o córtex cerebral (capa superficial de sustancia gris), la sustancia blanca (subyacente a la corteza cerebral) y los núcleos estriados (situados en la profundidad de la sustancia blanca).

La superficie de la corteza cerebral está llena de pliegues que se denominan circunvoluciones. Las depresiones más profundas se llaman cisuras. La cisura más prominente, hendidura interhemisférica, divide el cerebro en dos hemisferios, derecho e izquierdo. Cada hemisferio cerebral se subdivide en cuatro lóbulos, que se denominan según los huesos que los envuelven: frontal, parietal, temporal y occipital.

Las funciones del cerebro son numerosas y complejas. En general, el córtex se divide en tres grandes tipos de áreas funcionales: áreas sensoriales, áreas motoras y áreas de asociación.

#### *a. Áreas sensoriales*

Las áreas sensoriales están situadas principalmente en la parte posterior de la corteza cerebral. En la corteza, las áreas sensoriales primarias tienen la conexión más directa con receptores sensoriales periféricos.

- Área somatosensorial primaria: se localiza en la circunvolución parietal ascendente. Recibe sensaciones de receptores sensoriales somáticos relativos al tacto, propioceptivos (posición articular y muscular), dolor y temperatura. Cada punto en el

área capta sensaciones de una parte específica del cuerpo, el cual está representado espacialmente por completo en ella. El tamaño relativo de estas áreas es proporcional al número de receptores sensoriales en la parte corporal respectiva. La función principal es localizar con exactitud los puntos del cuerpo donde se originan las sensaciones.

- Área visual: se localiza en la cara medial del lóbulo occipital y recibe impulsos que transmiten información visual (forma, color y movimiento de los estímulos visuales).
- Área auditiva: se localiza en el lóbulo temporal e interpreta las características básicas de los sonidos, como su tonalidad y ritmo.
- Área gustativa: se localiza en la base de la circunvolución parietal ascendente, y percibe estímulos gustativos.
- Área olfatoria: se localiza en la cara medial del lóbulo temporal y recibe impulsos relacionados con el olfato.

### *b. Áreas motoras*

Las áreas motoras están situadas en la corteza cerebral de las regiones anteriores de los hemisferios cerebrales.

- Área motora primaria: se localiza en la circunvolución prerrolándica (situada inmediatamente por delante de la cisura central o de Rolando). Cada región del área controla la contracción voluntaria de músculos o grupos musculares específicos.
- Área de Broca: se localiza en uno de los lóbulos frontales (el izquierdo en la mayoría de las personas). Controla el movimiento de los músculos necesarios para hablar y articular correctamente los sonidos.

### *c. Áreas de asociación*

Las áreas de asociación comprenden algunas áreas motoras y sensoriales, además de grandes áreas en la cara lateral de los lóbulos occipital, parietal y temporal, así como en el lóbulo frontal por delante de las áreas motoras. Las áreas de asociación están conectadas entre sí mediante fascículos de asociación.

- Área de asociación somatosensorial: se localiza justo posterior al área somatosensorial primaria, recibe impulsos del tálamo y su función es integrar e interpretar las sensaciones.
- Área de asociación visual: se localiza en el lóbulo occipital y su función es relacionar las experiencias visuales previas y actuales, además de ser esencial para reconocer y evaluar lo que se observa.
- Área de asociación auditiva: se localiza en un plano posterior al área auditiva y permite discernir si los sonidos corresponden al habla, la música o ruido.
- Área de Wernicke: se localiza entre los lóbulos temporal y parietal y permite interpretar el significado del habla y el contenido emocional del lenguaje hablado.
- Área promotora: se localiza inmediatamente por delante del área motora primaria y permite la ejecución de actividades motoras de carácter complejo y secuencial.
- Área frontal del campo visual: regula los movimientos visuales voluntarios de seguimiento (1).

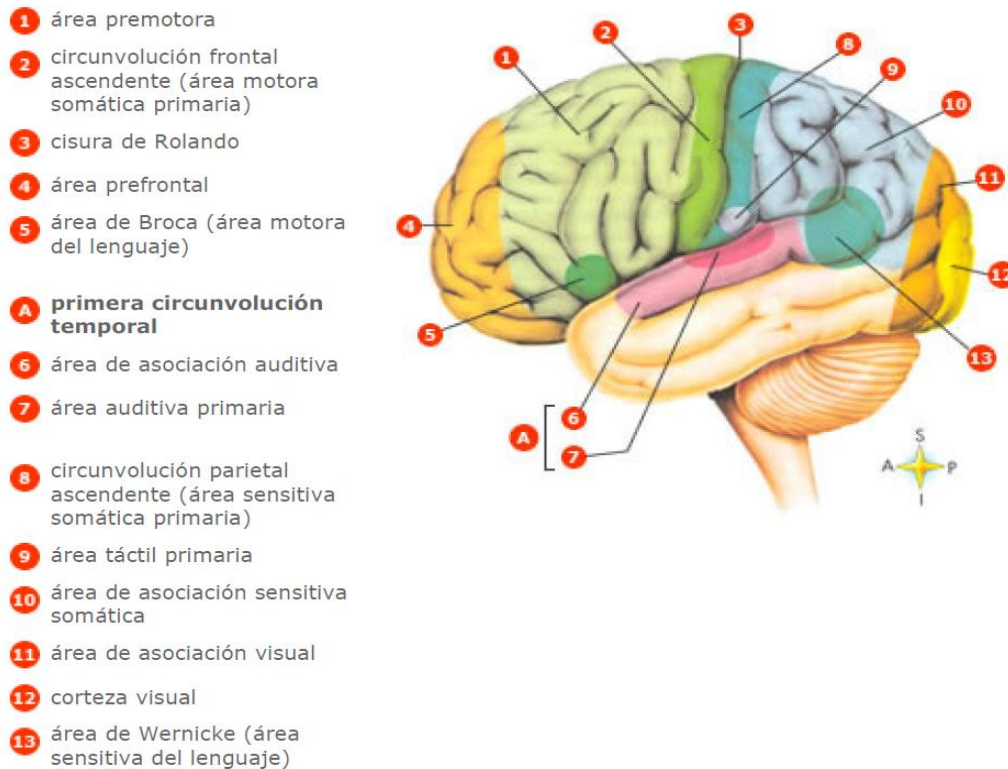
### Sistema límbico

El sistema límbico o “encéfalo emocional” se compone de un anillo de estructuras que rodea la parte superior del tronco encefálico y el cuerpo calloso en el borde interno del cerebro y el suelo del diencéfalo. Su función primordial es el control de emociones como el dolor, placer, docilidad, afecto e ira (1).

### Dominancia cerebral

Aunque los hemisferios derecho e izquierdo son razonablemente simétricos, existen diferencias funcionales entre ellos debido a que a pesar que comparten muchas funciones, también se especializan en otras. Existe una dominancia del hemisferio izquierdo en el lenguaje hablado y escrito, habilidades numéricas y científicas y el razonamiento. El hemisferio derecho en cambio, es más importante en habilidades musicales, la percepción espacial o el reconocimiento del propio cuerpo (Imagen 2) (1).

**Imagen 2. Anatomía del cerebro.** Reproducido de: Tortosa (2021) (1).



### 1.1.2 Médula espinal

La médula espinal es la parte del sistema nervioso central situado en el interior del canal vertebral y se conecta con el encéfalo a través del agujero occipital del cráneo.

La médula espinal está formada por 31 segmentos, y de cada segmento emerge un par de nervios espinales. Los nervios espinales o raquídeos constituyen la vía de comunicación entre la médula espinal y la innervación de regiones específicas del organismo. Cada nervio espinal se conecta con un segmento de la médula mediante dos haces de axones llamados raíces. La raíz posterior o dorsal sólo contiene fibras sensoriales y conducen impulsos nerviosos de la periferia hacia el SNC. La raíz anterior o ventral contiene axones de neuronas motoras, que conducen impulsos del SNC a los órganos o células efectoras (1).

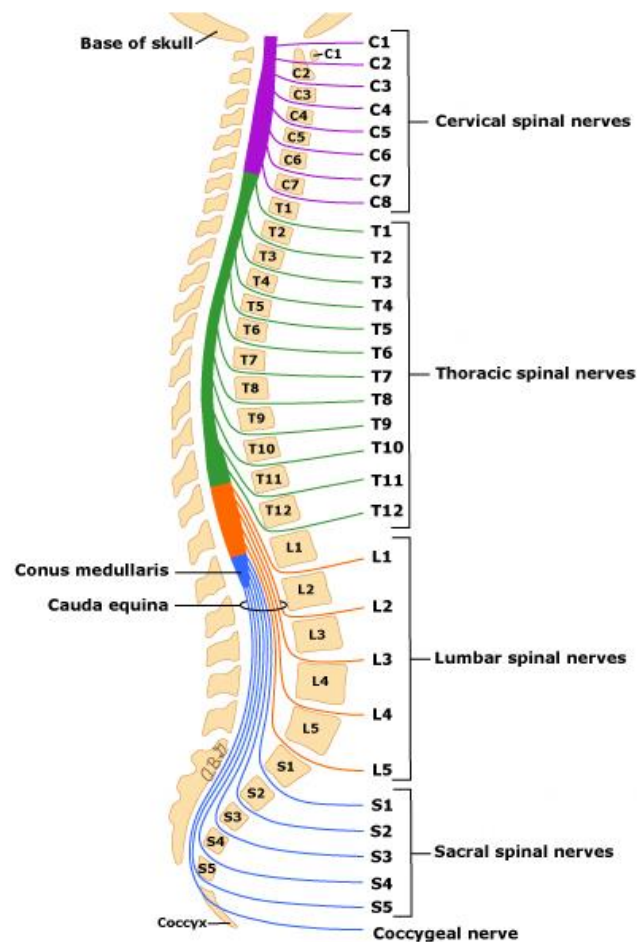
## Organización longitudinal

La médula espinal se divide longitudinalmente en 4 regiones: cervical, torácica, lumbar y sacra. Se extiende desde la base del cráneo y finaliza cerca del margen inferior del primer cuerpo vertebral lumbar (cono medular). Debajo de este nivel, el canal espinal contiene las raíces nerviosas espinales lumbares, sacras y coccígeas que componen la cola de caballo.

Los 31 pares de nervios espinales salen de la columna a través de los agujeros de conjunción, excepto el primero que emerge entre el atlas (primera vértebra cervical) y el hueso occipital. Los nervios espinales se designan y enumeran según la región y nivel donde emergen de la columna vertebral. Hay ocho pares de nervios cervicales (que se identifican de C1 a C8), 12 pares torácicos (T1 a T12) cinco pares lumbares (L1 a L5), cinco pares sacros (S) y un par de nervios coccígeos.

Debido a que la médula espinal es más corta que la columna vertebral, los niveles del segmento vertebral y de la médula espinal no son necesariamente los mismos. Los segmentos de la médula espinal C1 - C8 se encuentran entre los niveles vertebrales C1 - C7. Los segmentos espinales T1 - T12 se encuentran entre los niveles vertebrales T1 - T8. Los cinco segmentos del cordón lumbar están situados entre los niveles vertebrales T9 - T11 y los segmentos espinales S1 - S5 entre T12 - L1 (Imagen 1) (2).

**Imagen 3. Organización longitudinal de la médula espinal, los nervios espinales y las vértebras.** Reproducido de: Eisen (2020) (2).



#### a. *Cordón cervical*

La primera vértebra cervical y la segunda sostienen la cabeza en la unión atlanto-occipital.

Los segmentos espinales cervicales inervan la piel y la musculatura de las extremidades superiores y el diafragma:

- C3 - C5: inervan el diafragma a través del nervio frénico.
- C4 – C7: inervan el hombro y la musculatura del brazo.
- C6 – C8: inervan los extensores y los flexores del antebrazo.
- C8 – T1: inervan la musculatura de la mano (2).

*b. Cordón torácico*

Los segmentos vertebrales torácicos se definen según la costilla que tienen adherida. Las raíces nerviosas forman los nervios intercostales que recorren el margen inferior de la costilla e inervan los dermatomas asociados y la musculatura intercostal de la pared abdominal. Estos músculos son los principales de la espiración. El cordón torácico también contiene los nervios simpáticos que inervan el corazón y los órganos abdominales (2).

*c. Cordón lumbosacro*

El cordón lumbosacro contiene los segmentos que inervan los músculos y dermatomas de las extremidades inferiores, las nalgas y la región anal. Las raíces nerviosas sacras de S3 a S5 originan en el cono medular.

- L2 y L3: median la flexión de la cadera.
- L3 y L4: median la extensión de la rodilla.
- L4 y L5: median la dorsiflexión del tobillo y la extensión de la cadera.
- L5 y S1: median la flexión de la rodilla.
- S1 y S2: median la flexión plantar del tobillo.

Las raíces nerviosas sacras también proporcionan inervación parasimpática de los órganos pélvicos y abdominales y las raíces nerviosas lumbares L1 y L2 contienen inervación simpática de algunos órganos pélvicos y abdominales (2).

*d. Cola de caballo*

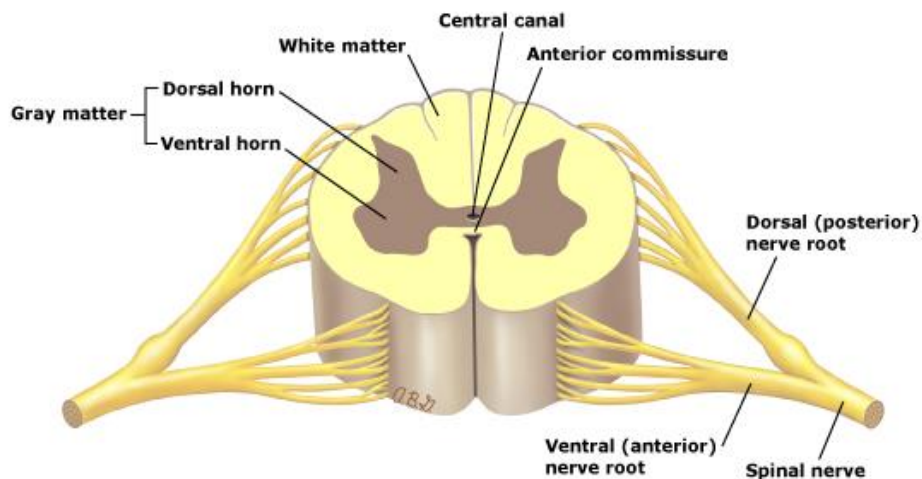
El *filum terminale*, un filamento fino de tejido conectivo que desciende del cono medular con las raíces nerviosas espinales, está conectado a la tercera, cuarta y quinta vértebras sacras y su parte terminal se fusiona con el periostio en la base del hueso coccígeo.

La patología a nivel vertebral T12 y L1 afecta la médula lumbar. Las lesiones de L2 dañan con frecuencia el cono medular. Las lesiones por debajo de L2 generalmente involucran la cola de caballo y representan lesiones en las raíces espinales en lugar de en la médula espinal (2).

## Anatomía transversal

Como el resto de SNC la médula espinal está constituida por sustancia gris, situada en la parte central y sustancia blanca, situada en la parte más externa. En cada lado de la médula espinal, la sustancia gris se subdivide en regiones conocidas como astas, las cuales se denominan según su localización en anteriores, posteriores y laterales. Globalmente las astas medulares de sustancia gris tienen forma de H. La sustancia blanca está organizada en regiones o cordones: los cordones anteriores (ventral), los cordones laterales y los cordones posteriores (dorsal). A través de la sustancia blanca descenden las fibras de las vías motoras y ascienden las fibras de las vías sensitivas. En el centro de la médula existe un canal o conducto con líquido cefalorraquídeo llamado epéndimo (Imagen 2) (2).

**Imagen 4. Anatomía transversal de la médula espinal.** Reproducido de: Eisen (2020) (2).



### *a. Asta posterior*

El asta dorsal es el punto de entrada de información sensorial al SNC. Se divide en seis capas o láminas que procesan la información sensorial. También modula la transmisión del dolor a través de circuitos reguladores espinales y supraespinales. Las categorías principales de información sensorial son:

- Aferentes de los husos musculares que participan en los reflejos de la médula espinal.
- Axones, en su mayoría pequeños y amielínicos, que median modalidades de dolor y temperatura.
- Axones que median las modalidades sensoriales de propiocepción, vibración y discriminación táctil (2).



*b. Asta anterior*

Los núcleos motores de la médula espinal están contenidos dentro del asta ventral, que también contiene interneuronas que median información de otros cordones descendentes de los sistemas motores piramidal y extrapiramidal (2).

*c. Tractos de materia blanca*

- Las columnas dorsales o posteriores están formadas por el fasciculus gracilis y el fasciculus cuneatus. Contienen información sensorial sobre la posición y vibración de las articulaciones.
- Los cordones espinotalámicos anterior y lateral contienen información sensorial sobre el dolor la temperatura y el tacto.
- El cordón corticoespinal contiene las neuronas motoras que median el control cortical de la actividad bulbar y de la médula espinal.
- El cordón tectoespinal media los movimientos posturales reflejos de la cabeza en respuesta a estímulos visuales y/o acústicos.
- La vía rubroespinal se origina en la subdivisión magnocelular del núcleo rojo donde existen conexiones directas con las motoneuronas que inervan los músculos de la muñeca.
- Los cordones vestibulo espinales surgen de los núcleos vestibulares y facilitan los reflejos de la médula espinal y el tono muscular para mantener la postura.
- Las conexiones reticuloespinales son responsables de los movimientos macroscópicos coordinados principalmente de los músculos proximales, mientras que el cordón corticoespinal media los movimientos finos, en particular de la mano.
- Los cordones espinocerebelosos dorsal y ventral llevan entradas que median la propiocepción inconsciente directamente al cerebelo.
- El cordón espinoreticular lleva una entrada de dolor profundo a la formación reticular del tronco encefálico

## 1.2 DAÑO CEREBRAL ADQUIRIDO

### 1.2.1 Definición

El daño cerebral adquirido (DC) es una lesión repentina en el cerebro que se caracteriza por su aparición brusca y por las anomalías en la percepción, alteraciones físicas, cognitivas y emocionales que dependen del área del cerebro lesionada y la gravedad del daño.

La etiología del daño cerebral adquirido puede ser de origen traumático (DCT) o no traumático (DCNT). Las dos causas principales son el traumatismo craneoencefálico y el ictus. Existen otras causas tales como las anoxias, los tumores cerebrales o las infecciones.

#### Daño cerebral traumático

Un daño cerebral traumático o traumatismo craneoencefálico se define como un intercambio brusco de energía mecánica que genera deterioro físico o funcional del contenido craneal, lo cual condiciona alguna de las manifestaciones siguientes: confusión o desorientación, pérdida de consciencia, amnesia postraumática y otras anomalías neurológicas como los signos neurológicos focales, la convulsión y/o lesión intracraneal.

#### Ictus

Los ictus también llamados accidentes cerebrovasculares, se producen como consecuencia de un trastorno circulatorio cerebral brusco que altera transitoriamente o definitivamente el funcionamiento de una o varias partes del encéfalo.

### 1.2.2 Epidemiología

#### Daño cerebral traumático (DCT)

Tagliaferri, et al. llevaron a cabo una revisión sistemática de la epidemiología de DCT en Europa en 2006 donde se analizaron estudios entre 1980 y 2003. La incidencia agregada fue de 235 casos por cada 100.000 habitantes y la tasa de mortalidad fue de 15 defunciones por cada 100.000 habitantes (3). En una revisión sistemática más actualizada (4), se estimó que la incidencia en Europa era de 326 casos por cada 100.000 habitantes. Este aumento puede ser debido o a un incremento de la incidencia de DCT en la última década (más probable en países en vías de desarrollo) o a un bajo registro de los casos en el periodo 1980-1990 (más probable en países desarrollados) (4). En comparación con la revisión anterior, la

tasa de mortalidad era menor, 10,53 defunciones por cada 100.000 habitantes. Estos resultados, sin embargo, deben de considerarse con precaución dada la heterogeneidad de los diferentes estudios (4).

En España se observó una incidencia anual de ingresos hospitalarios de 47,78 casos por cada 100.000 habitantes entre 2000-2008. Los hombres (66,1% de todos los ingresos) tuvieron una incidencia de hospitalización mayor que las mujeres en todos los grupos de edad. Las tasas de hospitalización por DCT en España son relativamente semejantes para todos los grupos de edad excepto entre los 14 y 24 años, donde la incidencia aumenta considerablemente (5).

### Ictus

Según datos del Instituto Nacional de Estadística, la incidencia de ictus observada en población española de > 18 años a fecha de enero de 2018 es de 187,4 casos por cada 100.000 habitantes. Esto supone un total de 71.780 nuevos casos anuales (6).

La evolución del número de altas hospitalarias a nivel nacional en los últimos años podría sugerir un aumento de la incidencia. Del total de altas producidas en España en 2017, un 54,6% correspondieron a hombres y su número fue mayor en los grupos de edad más avanzada. Sin embargo, esta relación se invierte a partir de los 80 años, debido, en parte, a la mayor esperanza de vida de las mujeres (6).

El ictus es la segunda causa de muerte global en España, la tercera en hombres y la primera en mujeres. Según datos oficiales del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social a fecha de 2017, la tasa de mortalidad ajustada por edad es de 25,1 por cada 100.000 habitantes (6).

### 1.2.3 Fisiopatología

#### Daño cerebral traumático

Tradicionalmente se han diferenciado entre lesiones primarias o de impacto y lesiones secundarias o complicaciones.

##### *a. Lesiones primarias (fracturas, contusiones, laceraciones y lesión axonal difusa)*

Son debidas básicamente al impacto y a los mecanismos de aceleración-desaceleración y movimientos relativos del encéfalo respecto al cráneo, y ocurren de forma inmediata tras el traumatismo.

*b. Lesiones secundarias (hematomas y hemorragias intracraneales, congestión vascular cerebral, edema, lesiones isquémicas e infecciosas)*

Se inician en el momento del impacto pero presentan una manifestación clínica más tardía.

La diferencia entre ambas es que sobre las primarias, el profesional sanitario no tiene ningún tipo de control, y sobre las secundarias sí, ya que si se tratan de forma precoz pueden ser evitables.

*c. Lesiones terciarias*

Las lesiones isquémicas (lesión secundaria) desencadenan en muchos casos importantes cascadas bioquímicas: liberación de aminoácidos excitotóxicos, entrada masiva de calcio en la célula, producción de radicales libres derivados del oxígeno y activación de la cascada del ácido araquidónico. Estas cascadas o lesiones terciarias son extremadamente lesivas para las células del SNC por sus consecuencias funcionales y estructurales en el parénquima encefálico. Estos procesos metabólicos anómalos aparecen de forma precoz y no sólo en las zonas lesionales o perilesionales, sino que también pueden encontrarse en puntos alejados de la lesión inicial. Se trata de un conjunto de fenómenos que conducen de una forma diferida a la disfunción o incluso a la propia muerte celular (7).

## Ictus

Existen varios tipos de ictus, que según la naturaleza de la lesión producida, pueden ocasionar isquemia o hemorragia cerebral.

La isquemia cerebral es la disminución del flujo sanguíneo cerebral. Según la afectación, se puede dividir en isquemia cerebral focal (afecta a una sola zona del encéfalo) o global (afecta al encéfalo de una forma difusa). Esta falta de oxigenación a nivel del encéfalo conduce a la muerte neuronal.

La hemorragia cerebral es debida a la extravasación de sangre dentro de la cavidad craneal como consecuencia de la rotura de un vaso sanguíneo, arterial o venoso.

## 1.2.4 Clínica

### Daño cerebral traumático

Las consecuencias del DCT dependen de su gravedad inicial y localización así como de las complicaciones que puedan surgir.

La primera consecuencia de la lesión postraumática suele ser el coma. La intensidad y duración de esta alteración de la consciencia suele ser variable, y en algunos casos puede perdurar meses, provocando importantes consecuencias a largo plazo.

En términos generales, las secuelas de un DCT pueden afectar en mayor o en menor medida a una o varias de las áreas siguientes: físicas (incluyendo alteración motora y/o sensitiva), cognitivas (con inclusión de las alteraciones de la memoria, atención y juicio), conductuales (incluyendo las alteraciones emocionales y la conducta inadecuada), comunicativas (con las alteraciones de expresión y comprensión del lenguaje) y afectación de esfínteres.

Asimismo, las secuelas del DCT en relación con las áreas anteriormente mencionadas pueden ocasionar deficiencias en las funciones o estructuras corporales dando lugar a limitación de las actividades (dificultades que una persona puede tener en el desarrollo o la realización de actividades) y a restricciones en la participación (problemas que el individuo puede experimentar al involucrarse en situaciones vitales).

### Ictus

El síntoma más frecuente es la parálisis de una parte del cuerpo. Lo más habitual es la parálisis de una mitad de la cara y del brazo ipsilateral. Según la localización y el tamaño de la lesión, el paciente puede presentar hemiplejia (parálisis de la mitad del cuerpo), monoplejia (parálisis de uno de los miembros), tetraplejia (parálisis de los dos lados del cuerpo) o en los casos graves, dificultad para respirar y disminución del nivel de consciencia. Con frecuencia puede sentir hipoestusias (alteración de la sensibilidad) o parestusias (sensación de acorchamiento). Y en algunos casos, puede presentar cefalea de forma intensa o moderada, aunque lo más habitual es que el ictus no cause ningún dolor. Otro síntoma frecuente en lesiones cerebrales extensas es la afasia (alteración del lenguaje). La alteración de la visión puede ser también un síntoma del ictus, y en ocasiones puede ser el único síntoma presente. Lo más frecuente es la hemianopsia (pérdida brusca de visión de un lado del campo visual) que

puede afectar a uno o a los dos ojos. El paciente también puede perder de manera brusca el equilibrio, hasta el punto de presentar ataxia (imposibilidad de caminar). Además, puede referir vértigo o diplopia (visión doble). De manera infrecuente, un ictus puede complicarse con la aparición de crisis epilépticas.

### 1.2.5 Etiopatogenia

#### Daño cerebral traumático

La distribución de los casos de DCT según el mecanismo responsable de la lesión ha cambiado con el tiempo. Anteriormente, los accidentes de tráfico eran la principal causa, actualmente lo son las caídas. En la mayoría de los estudios las caídas son muy frecuentes entre los grupos de edad más jóvenes y más mayores. Los accidentes de tráfico en cambio, son más frecuentes entre los adultos jóvenes (4).

#### Ictus

##### *a. Ictus isquémico*

Es una entidad con una etiopatogenia muy heterogénea. Se han identificado múltiples causas, que de forma aislada o combinada producen isquemia cerebral: arteriosclerosis con o sin estenosis, tromboembolismo sistémico, hipertensión arterial (HTA) u otros factores de riesgo cardiovascular, enfermedades sistémicas (por ejemplo, alteraciones metabólicas, trastornos de la coagulación, conectivopatías, síndrome mieloproliferativo o procesos infecciosos), trombosis venosa cerebral, migraña, aneurisma del septo, disecciones arteriales, etc. o de causa yatrógena. En ocasiones, pueden ser de causa indeterminada (8).

##### *b. Ictus hemorrágico*

La causa más frecuente de la hemorragia cerebral es la hipertensión arterial, seguida de la angiopatía amiloidea (propia en ancianos). Otras causas son las malformaciones vasculares, fármacos (anticoagulantes), tóxicos (alcohol, cocaína), diátesis hemorrágicas y tumores (8).

La hemorragia subaracnoidea es debida a la extravasación de sangre primaria y directamente al espacio subaracnoideo, principalmente debida a la rotura de un aneurisma arterial (8).

## 1.2.6 Manejo

### Daño cerebral traumático

La evaluación inicial de estos pacientes debe focalizarse en el ABCD (Vía Aérea, Ventilación/Respiración, Circulación, Déficits Neurológicos) y exposición con prevención de la hipotermia (9).

El manejo debe ir enfocado a la prevención de la lesión secundaria. Se debe evitar la hipotensión y la hipoxia para poder mantener una perfusión de presión cerebral adecuada mediante el incremento de la presión arterial media y/o la disminución de la presión intracraneal como sustituto del flujo sanguíneo cerebral. La presión arterial media se puede aumentar con una combinación de agentes vasopresores en presencia de euvolemia. El objetivo es la euvolemia y evitar la hipotensión. La presión intracraneal elevada puede ser tratada con terapia hiperosmolar y drenaje del líquido cefalorraquídeo y en los casos refractarios con la inducción del coma mediante pentobarbital y craneotomía descompresiva. Las lesiones masivas pueden precisar de evacuación quirúrgica. Esto depende del tamaño, de los hallazgos en la exploración y de la presión intracraneal. También se tiene que tener en cuenta en estos pacientes el manejo del tromboembolismo venoso, las úlceras por presión, la profilaxis de las crisis comiciales y la optimización del estado nutricional y metabólico (9).

Cuando el paciente está hemodinámicamente estable y en ausencia de complicaciones médicas y neuroquirúrgicas, debe ser trasladado lo antes posible a una unidad específica de rehabilitación. Hay evidencia de que el inicio precoz de la rehabilitación, en pacientes de cualquier edad, se asocia con mejores resultados: mejor estado cognitivo al alta, mejor funcionalidad y menos días de estancia hospitalaria (5).

### Ictus

Mantener la vía respiratoria permeable es una de las prioridades en el tratamiento general de estos pacientes. En la mayoría de los casos es suficiente con colocarlos en una posición semiincorporada. Sin embargo, en los pacientes en los que está alterada la función respiratoria, es necesaria la intubación orotraqueal y, en algunos casos, la asistencia respiratoria.

La HTA es muy frecuente en la fase aguda del ictus. En la mayoría de los pacientes, la HTA no requiere tratamiento. En los casos de HTA grave, los antihipertensivos deben administrarse con precaución, ya que el descenso de la presión de perfusión puede deteriorar el estado neurológico, y además la respuesta a fármacos puede ser exagerada. Asimismo,

descensos de más del 20% de la presión arterial sistólica se asocia a un peor pronóstico en las primeras 24 horas del ictus.

La hipertermia parece tener un efecto negativo sobre el pronóstico del ictus o ser un marcador de daño cerebral extenso. Ante la presencia de fiebre, debe investigarse su causa y aplicar tratamiento con antipiréticos en pacientes con temperatura axilar > 37,5°C. La hiperglucemia se relaciona con peor pronóstico por lo que se recomienda mantener unos niveles normoglucémicos (también en casos de hipoglucemia). Además, los pacientes pueden presentar dificultades de nutrición debido a la disfagia o bajo nivel de consciencia por lo que la nutrición también es objetivo del tratamiento.

La movilización precoz reduce la incidencia de complicaciones tales como hombro doloroso, úlceras de decúbito, contracturas, parálisis de presión, etc. Los trabajos existentes, así como los metaanálisis, indican que la fisioterapia y la rehabilitación son eficaces en la recuperación funcional a medio plazo y que esta eficacia es mayor cuando el tratamiento se instaura precozmente y de forma específica para el reentrenamiento en tareas concretas (8).

### 1.2.6 Complicaciones

Los pacientes con daño cerebral adquirido, tanto de origen traumático como no-traumático, pueden sufrir múltiples problemas, tanto médicos (hemorragia gastrointestinal, tromboembolismo venoso, infecciones, disfunciones endocrinas) como neuroconductuales (alteraciones de la consciencia, delirio, agitación, crisis comiciales, depresión, alteraciones cognitivas, insomnio, alteraciones del sueño, dolor crónico, fatiga) (10). Estas secuelas impactan negativamente en la morbilidad y en la calidad de vida de los pacientes e interfieren con su proceso de rehabilitación (10).

#### Trastornos tromboembólicos

Tanto la embolia pulmonar (EP) como la trombosis venosa profunda (TVP) son complicaciones frecuentes que pueden aparecer en la fase aguda, sugaduda y crónica de todos los pacientes de rehabilitación (11).

Se ha descrito el DCT como un factor de riesgo independiente de TVP. Lo que complica tanto la profilaxis como el tratamiento es el propio DCT, las lesiones asociadas y el riesgo de sangrado. Recientes guías de práctica clínica sugieren tratamiento profiláctico mediante heparinas no fraccionadas, heparinas de bajo peso molecular y/o medidas mecánicas. En los pacientes a los que se les ha practicado una craneotomía no se recomienda profilaxis farmacológica por el riesgo de sangrado. A pesar de ello, se debe monitorizar los posibles signos y síntomas dada la posibilidad de aparición de tromboembolismo venoso. En



base a la elevada carga trombótica, estos pacientes pueden inestabilizarse a nivel hemodinámico y precisar cuidados intensivos. Una vez hecho el diagnóstico, se debe considerar el beneficio-riesgo de los tratamientos y tratar esta complicación (11).

### Espasticidad (explicado más adelante)

El trastorno del tono muscular en el DCT es fundamentalmente la espasticidad (5). También es frecuente después de un ictus (60%) (12).

El tratamiento de la espasticidad es multimodal y combina la utilización de fármacos antiespásticos vía sistémica o vía local, fisioterapia, terapia ocupacional y/o tratamiento quirúrgico. Los objetivos del tratamiento consisten en mejorar la funcionalidad y/o el dolor, facilitar la higiene y, en general, las actividades de la vida diaria y, por lo tanto, mejorar la calidad de vida y el confort, así como prevenir o mejorar/corregir las deformidades secundarias al desequilibrio muscular (5).

### Disfunción del nervio craneal

La disfunción del nervio craneal es común después de un DC. Esta disfunción puede ser consecuencia de fracturas de cráneo, fuerzas de aceleración-desaceleración, de cizalla, hemorragia intracraneal, hernia uncal, isquemia o edema. El nervio olfatorio es el que se daña de una forma más frecuente seguido del facial y del vestibulococlear. Los menos afectados serían el óptico y el oculomotor y raramente el trigémino y los inferiores. Es difícil estimar su incidencia por la dificultad de la valoración de estos pacientes. Además su identificación acostumbra a retrasarse ya que previamente se tratan otras lesiones potencialmente mortales. La disfunción de estos nervios puede ocasionar alteraciones sensitivas y motoras que impactan sobre la morbilidad y la calidad de vida del paciente. El tratamiento dependerá del nervio dañado. En algunos casos la cirugía puede ser necesaria y puede mejorar los resultados (11).

### Alteraciones de la comunicación

Después de un DC las personas pueden tener alterada la comunicación por dificultades en la producción del habla que pueden alterar la legibilidad, problemas en el lenguaje comprensivo y expresivo, incluyendo la lectura y la escritura, y también alteraciones en lenguaje de nivel superior como la pragmática y la interacción social. A estas alteraciones normalmente se le asocian alteraciones cognitivas (atención, procesamiento de la información, resolución de problemas y memoria), sensoriales, emocionales y de personalidad. Esto agrava el cuadro patológico. El tratamiento logopédico ha de diseñarse en función de los déficits detectados (5).

### Alteraciones de la deglución (disfagia)

La disfagia es una secuela común tras un DC (DCT: 27-30% DCNT: 8,1-80%) (13). Tiene un pronóstico favorable si se evalúa y se trata de forma adecuada. El tratamiento debe incluir un programa de rehabilitación que combine praxias orofaríngeas, técnicas compensatorias (maniobras posturales, incremento sensorial, etc.) y modificación de la dieta (viscosidades, textura, consistencia y tamaño de bolo, entre otras) (5).

### Alteraciones neuropsicológicas

#### *a. Alteraciones cognitivas*

La enfermedad cerebrovascular es reconocida como una causa frecuente de deterioro cognitivo (12). Los déficits cognitivos que pueden presentar estos pacientes son: alteración de la atención, del lenguaje (escrito y oral), de la memoria-aprendizaje, del cálculo, de la percepción, de las praxias visoconstructivas, de las funciones ejecutivas, de la velocidad de procesamiento, de la autoconciencia de sus déficits, entre otras (5).

Dentro de la rehabilitación neuropsicológica, la rehabilitación cognitiva ayuda al paciente a optimizar la recuperación de las funciones superiores. Suele aplicar dos tipos de procedimientos: reentrenamiento del proceso cognitivo afectado y desarrollo de estrategias compensatorias (5).

#### *b. Alteraciones conductuales*

Las alteraciones conductuales normalmente aparecen como consecuencia de una afectación del lóbulo frontal. Son frecuentes en los personas con DCT. Tras un año del traumatismo, el 62% de los pacientes las presentan y perduran hasta 5 años después (14).

El síntoma neuroconductual más frecuente es la irritabilidad. La gravedad de la lesión no afecta a su prevalencia y, mientras que la mayoría de síntomas disminuyen o se estabilizan con el tiempo, la irritabilidad aumenta entre seis meses y un año post-lesión. En el DCT grave, la irritabilidad está presente en un 67% de los pacientes al año de la lesión y tiene una prevalencia del 64% a los cinco años post-lesión. La irritabilidad de inicio agudo es probablemente atribuible a la alteración orgánica, mientras que la irritabilidad que aparece más tarde puede ser secundaria a una alteración emocional por un mal ajuste de la discapacidad física y social (5).

La agresividad postraumática se relaciona con la alteración del estado de consciencia y disminuye cuando mejoran las funciones cognitivas. Acostumbra a durar poco aunque algunas veces perdura en el tiempo. Ningún tipo de comportamiento define la agitación. Se puede manifestar con agresión, desinhibición, impulsividad, pensamiento desorganizado, entre otros. La incidencia media es del 46% (14).

La conducta agitada se manifiesta con agresividad verbal o física, irritabilidad, violencia, hostilidad, etc. La incidencia varía entre el 25 y el 39% de los pacientes con DCT (14).

No hay evidencia suficiente para determinar qué medicación es efectiva para el tratamiento de las alteraciones de la conducta en personas con DCT. La elección de farmacoterapia para estas alteraciones debe basarse en las necesidades específicas de los pacientes (5).

### *c. Alteraciones emocionales*

La sintomatología depresiva se presenta muy frecuentemente después de un DCT (30%) (14) y de un ictus (25-30%) (12). Los pacientes que sufren depresión después de un DCT presentan un mayor deterioro en cognición y motivación, con un efecto aditivo al propiamente causado por el traumatismo, que aumenta el nivel de discapacidad y que reduce la efectividad de los programas de rehabilitación (5). En los pacientes con ictus, la depresión no depende del subtipo de accidente cerebrovascular o el sitio de la lesión, pero es particularmente común en el paciente afásico (12). El tratamiento se basa en la utilización de fármacos y la realización de terapias psicológicas.

Los trastornos de ansiedad también son frecuentes en estos pacientes. El trastorno por estrés postraumático es un trastorno de ansiedad que se desarrolla hasta en un tercio de los individuos que están expuestos a factores de estrés extremos (15). Estudios recientes muestran la existencia de estrés postraumático en los pacientes que han sufrido un DCT con prevalencias entre el 3% y el 30% según la gravedad del traumatismo (16).

La manía postraumática no es tan frecuente como la depresión o la ansiedad aunque puede aparecer entre el 1,7-9% de los pacientes con DCT. No existen estudios que aporten evidencia en el tratamiento de la manía (16)

### Alteraciones del sueño y fatiga

Las alteraciones del sueño y la fatiga también son dos problemas frecuentes. No necesariamente se presentan juntos, aunque las alteraciones del sueño ciertamente contribuyen a la fatiga.

La fatiga aparece en el 29-47% de los pacientes en el primer mes después del DCT, en el 22-37% en el tercer mes y en el 20% al año (5). La prevalencia estimada de fatiga en pacientes con ictus es del 50% (17). Los tratamientos utilizados para mejorar la fatiga no han sido suficientemente estudiados. En cualquier caso, en el tratamiento de la fatiga se puede considerar una combinación de medidas no farmacológicas (hábitos de vida, control del sueño y dieta) y farmacológicas (5).

Un factor que contribuye a la fatiga son las alteraciones del sueño, incluyendo tanto las alteraciones para iniciarlo como para mantenerlo, así como los cambios en el ciclo sueño/vigilia. Las alteraciones del sueño son frecuentes en el DCT. Un 50% de los pacientes las padecen, y parece que más en el DCT leve que en el grave (5). Estas alteraciones también son frecuentes en pacientes con ictus (18).

### Urinarias y gastrointestinales

La incontinencia urinaria y fecal son frecuentes después de un DCT grave y moderado y de un ictus (5,12). Son secuelas que generan angustia, son mal aceptadas socialmente y representan una gran carga para los cuidadores, además de interferir en los procesos de otras áreas del tratamiento rehabilitador. Por ello, el manejo de la incontinencia y el reentrenamiento de esfínteres tienen que ser considerados partes vitales del programa rehabilitador.

Los pacientes con DCT y con ictus pueden experimentar diversos grados de frecuencia urinaria, urgencia o incontinencia debido a lo que se denomina vejiga neurógena (explicado más adelante) (5,12). Esto conduce a un incompleto vaciado de la vejiga. Los objetivos del tratamiento de estas alteraciones en la micción son: conseguir la micción voluntaria, asegurar la continencia esfinteriana, evitar infecciones y proteger el sistema urinario superior. Se pueden utilizar sondajes intermitentes cuando el volumen residual postmiccional es > 100 ml. Los sondajes permanentes se reservan para aquellos casos en los que, después de una valoración completa, no se puede utilizar ningún otro método menos invasivo.

También es común el estreñimiento en pacientes con DC a causa de la inmovilidad, el uso de medicamentos con efecto anticolinérgico y la ingesta escasa de líquidos. El estreñimiento es causa de malestar, puede aumentar la espasticidad y puede provocar

impactación fecal, con incontinencia por desbordamiento. Hay que empezar lo antes posible el programa de manejo del vaciamiento intestinal para restablecer el modelo habitual del paciente mediante rutinas en hábitos alimentarios y horarios. Se debe asegurar una ingesta suficiente de líquidos, utilizar laxantes, estimular el ejercicio y la bipedestación y evitar la medicación que ralentice el tránsito intestinal (5).

### Metabolismo óseo

La osificación heterotópica consiste en la deposición de hueso dentro del tejido blando que rodea una articulación. La patogénesis de este fenómeno es desconocida. Se cree que se origina a partir de las células madre osteoprogenitoras que permanecen latentes dentro de los tejidos blandos afectados. Estas células pueden llegar a diferenciarse en osteoblastos que formen osteoide y finalmente hueso mediante el estímulo adecuado (cirugía de cadera, LM, infarto, accidentes cerebrovasculares). La articulación puede estar caliente e inflamada y debe de diferenciarse de una articulación infectada, con celulitis, de una fractura o artritis. El paciente puede experimentar dolor, malestar, febrícula y un incremento de la espasticidad.

El tratamiento depende de si el paciente presenta clínica significativa porque en muchos casos su descubrimiento es accidental. En la fase inflamatoria se recomienda un tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y fisioterapia. Los bifosfonatos, especialmente el etidronato, se pueden utilizar. La cirugía debe reservarse para pacientes con severa limitación funcional aunque la mayoría de pacientes experimentan recurrencias después de la intervención. La escisión quirúrgica se reserva entonces para casos con limitación funcional, dolor severo o daño tisular secundario a osificación heterotópica. No existe consenso sobre cuándo se ha de practicar la escisión, aunque de norma general se recomienda esperar a la maduración de la osificación heterotópica (1,5 años) (11).

El DCT es un factor de riesgo para su desarrollo y la incidencia varía entre el 8-73%. Los pacientes con DCT y fracturas, coma prolongado, espasticidad y cirugía presentan un riesgo aumentado de osificación heterotópica. La cadera es la articulación más comúnmente afectada (11). La prevalencia de osificación heterotópica después de un ictus, en cambio, es baja (19).

### Musculoesqueléticas

Las contracturas aparecen como resultado de la reorganización del colágeno tisular y ocurren cuando el músculo permanece en una determinada posición durante un periodo largo de tiempo. La inmovilización y la espasticidad contribuyen a que esto suceda. La prevención es importante y debe empezar inmediatamente tras la lesión y continuar a largo plazo.

Hasta un 84% de los pacientes con DCT grave presentan contracturas (5). La prevalencia de contracturas durante los primeros 12 meses después de un ictus varía entre el 4-46% (20).

### Crisis comiciales postraumáticas

Las crisis comiciales y la epilepsia pueden desarrollarse después de un DCT con una incidencia entre el 4 y el 53% de los pacientes. Las crisis de aparición inmediata pueden aparecer entre las primeras 24h y 7 días tras el traumatismo. Los factores de riesgo para que se produzcan incluyen hidrocefalia, hemorragia intracraneal, fractura de cráneo, evacuación quirúrgica del hematoma, menor puntuación en la Escala del Coma de Glasgow (GCS), penetración dural, lesiones parietales y déficits focales neurológicos. También pueden surgir crisis comiciales tardías (aparición al cabo de 7 días después del DCT). Estas se asocian con amnesia postraumática prolongada y con menores puntuaciones en la escala del coma de Glasgow (11).

El tratamiento de primera línea de las convulsiones tempranas y tardías incluye antiepilépticos. En el caso de la epilepsia tardía, no hay recomendaciones con respecto a la duración del mismo. La retirada de los antiepilépticos se retrasa de 1 a 2 años después de la última crisis comicial. En aquellas epilepsias refractarias al tratamiento farmacológico, se puede recurrir a la cirugía (11). A pesar de que hay estudios que muestran resultados contradictorios, actualmente se recomienda el uso de antiepilépticos para prevenir crisis comiciales tempranas en pacientes con DCT (21).

En cuanto a los pacientes con ictus, las crisis comiciales ocurren entre el 5-9% de ellos. La mayoría suceden dentro del primer año del accidente cerebrovascular y es inusual desarrollarlas dos años después. Son más frecuentes en ictus de causa hemorrágica, con circulación anterior total y que involucran la corteza. Deben ser tratadas con antiepilépticos convencionales. Los antiepilépticos de forma profiláctica son innecesarios en pacientes con ictus no complicados o sin antecedentes de crisis comiciales (12).

### Hidrocefalia postraumática

Entre el 0,7-51,4% de los pacientes con DCT pueden desarrollar hidrocefalia postraumática. El infradiagnóstico y su presentación atípica son la causa de que este rango sea tan variable. Habitualmente se asocia a hemorragia subaracnoidea. Otros factores de riesgo que pueden influir en su aparición son la edad, el momento de la craneoplastia, puntuaciones altas en la clasificación de Fisher (predice el riesgo de vasoespasmo tras una hemorragia subaracnoidea), puntuaciones bajas en la escala del coma de Glasgow, infección del líquido cefalorraquídeo y craneotomía descompresiva. La fisiopatología se relaciona con la

acumulación excesiva de líquido cefalorraquídeo. Este acúmulo puede ser debido a un exceso de su producción, a un bloqueo de su flujo habitual o a que su absorción sea insuficiente. Se debe considerar hidrocefalia cuando el paciente presente un deterioro funcional. Entre los síntomas destaca papiledema por el incremento de la presión intracraneal, cambios en el nivel de consciencia, déficits de memoria, cefalea o déficits focales neurológicos. Cuando se sospecha de hidrocefalia se debe realizar una prueba de imagen y, en caso de que se confirme, el tratamiento es quirúrgico (drenaje extraventricular y/o hacer un bypass) (11).

### Alteraciones neuroendocrinas

Las alteraciones neuroendocrinas son bastante frecuentes en estos pacientes tanto en la fase aguda como crónica. El hipotálamo y la glándula pituitaria están implicados en esta disfunción. Se sugiere que la fisiopatología está relacionada con la vulnerabilidad anatómica del hipotálamo y de la hipófisis, con el “estrés” que supone la propia lesión y la hospitalización y con los fármacos utilizados en la fase aguda (11).

Una complicación endocrina frecuente en estos pacientes es la hiponatremia asociada al síndrome de la secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) o al síndrome “Cerebral Salt Wasting” (22). El SIADH cursa con hipoosmolaridad e hiponatremia que pueden originar grave edema cerebral y causar más daño que el propio traumatismo. Esta complicación precisa de un tratamiento urgente e incluye restricción del agua administrada por las diferentes vías (<800 ml/día, según edad y peso). En cambio, en el síndrome “Cerebral Salt Wasting” (pérdida de sodio y de agua debido a disfunción cerebral, con resultado de deshidratación hiponatrémica) se necesita aporte de agua y de sodio.

La diabetes insípida tras un DCT es otra complicación que puede ocurrir como consecuencia de una lesión de la hipófisis posterior. Parece estar asociada a una puntuación baja por la GCS y a edema cerebral. Puede ser un problema temporal o persistente. El tratamiento consiste en equilibrar las entradas y las salidas con la adición de desmopresina si es necesario (11).

El hipopituitarismo anterior puede inducir a una pérdida selectiva de las hormonas estimulantes gonadales, tirotrópina u hormona adrenocorticotropa. La clínica puede debutar semanas o meses después del DCT o durante la fase de rehabilitación de estos pacientes. El tratamiento implica terapia hormonal sustitutiva a largo plazo y monitorización de los niveles hormonales (5).

### Estenosis traqueal

La complicación tardía más frecuente a nivel laringotraqueal es la estenosis, que se presenta en un 15% de los pacientes con DCT, sobre todo en los más graves y con hipertensión

grave. Estos pacientes serán portadores de traqueostomía. Su decanulación se hará cambiando la cánula progresivamente hasta la de menor calibre y se cerrará por periodos cada vez más prolongados, hasta que se tolere tapada las 24 horas. Es entonces, y con una fibroscopia negativa, que se puede decanular sin problemas (5).

### Infecciones

Las complicaciones infecciosas más comunes en los pacientes con DCT son las respiratorias. Las más destacables son las neumonías por aspiración, las complicaciones derivadas de la traqueostomía y las secundarias a la disminución de la potencia y coordinación de la musculatura que interviene en la respiración, con la dificultad de expulsión de secreciones que ello comporta. El tratamiento de las infecciones respiratorias consiste en la indicación de la antibioterapia adecuada asociada a la administración de fluidificantes de secreciones y, si hay componente broncoconstrictor, realización de nebulizaciones con broncodilatadores (5).

Las infecciones urinarias pueden afectar hasta a un 40% de los pacientes que presentan secuelas de un DCT grave que se encuentran en fase de rehabilitación. Inicialmente, la principal causa es la incontinencia derivada del bajo nivel de conciencia y, posteriormente, la alteración de funciones superiores debida a una afectación frontal. El tratamiento consistirá en asegurar un correcto suministro hídrico, asegurar las medidas higiénicas en el manejo de los esfínteres e intentar la reeducación en este nivel tan pronto como el estado clínico del paciente lo permita. Cuando sea adecuado habrá que considerar una antibioterapia específica (5).

Las infecciones ocurren en la fase aguda de los pacientes que han sufrido un ictus. Una revisión sistemática objetivó que las infecciones complicadas suceden en el 30% de los sujetos. Las tasas de neumonía e infecciones urinarias fueron del 10% para ambas. La neumonía es un factor de riesgo independiente de desenlace desfavorable y muerte después de un accidente cerebrovascular por lo que los autores de esta revisión enfatizan la necesidad de prevenir las infecciones en estos pacientes (23).

### Hipertensión arterial

La persistencia de HTA en el DCT moderado-grave después de la fase aguda puede ser debida a la localización de la lesión (tronco encefálico, hipotálamo, región orbitofrontal), pero se deben descartar otras causas como son un aumento de la presión intracraneal, anomalías renales o adrenales e hipotiroidismo. Se deben utilizar los fármacos con menos efectos cognitivos indeseables: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueantes de los canales del calcio, diuréticos o betabloqueantes selectivos (5).



La HTA también ha sido descrita después de haber sufrido un ictus. De hecho, hay estudios que reportan un alta prevalencia de HTA al alta (74-82%) después de una hospitalización por accidente cerebrovascular isquémico agudo (24).

### Hiperactividad simpática paroxística/disreflexia autonómica

La hiperactividad simpática paroxística es el resultado de la desinhibición del flujo simpático después de la afectación del sistema nervioso central. Recientemente se ha sugerido un ratio excitatorio:inhibitorio donde la médula espinal no se opone al daño de los centros inhibidores del tronco del encéfalo. Esto permite la amplificación de los estímulos previamente nocivos o medianamente nocivos causando hiperactividad simpática paroxística (11). Los estímulos que pueden favorecer la aparición de disreflexia autonómica son la distensión vesical, la impactación fecal, las úlceras por presión, fracturas o alteraciones viscerales ocultas. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son cefalea, diaforesis y aumento de la presión arterial. También puede cursar con rubor, piloerección, visión borrosa, obstrucción nasal, ansiedad y náuseas. La bradicardia es frecuente aunque algunos pacientes pueden presentar taquicardia. La severidad de los ataques puede variar desde hipertensión asintomática hasta crisis hipertensivas complicadas con bradicardias profundas y paro cardíaco o hemorragias intracraneales y crisis comiciales (25).

Los algoritmos de tratamiento sugieren primero la monitorización del paciente y descartar otras causas. A continuación se debe inhibir el flujo simpático que se desencadena y bloquear las respuestas de los órganos a este flujo (11). Es importante reconocer los estímulos que pueden desencadenar disreflexia autonómica para prevenirla.

## 1.3 LESIÓN MEDULAR

### 1.3.1 Definición

Una lesión medular (LM) es la interrupción de la médula espinal. Esta alteración puede producir parálisis de la movilidad voluntaria y ausencia de la sensibilidad por debajo de la zona afectada, falta de control sobre los esfínteres, alteraciones del sistema vegetativo, riesgo de sufrir otras alteraciones (úlceras por presión, espasticidad, procesos renales, etc) y trastornos en el campo de la sexualidad y la fertilidad.

### 1.3.2 Epidemiología

Esta patología se ha convertido en una epidemia de la sociedad actual (26) La LM puede ser consecuencia de un traumatismo, una enfermedad o de origen congénito. La incidencia global de LM de origen traumático varía entre 14 y 40 casos por cada millón de personas al año. En España es de 8 casos por cada millón de habitantes (27). La prevalencia de las LM de origen no traumático es incierta, pero se estima que es de 3 a 4 veces superior a la LM traumática (25).

La esperanza de vida es reducida entre los supervivientes de una LM. Las tasas de mortalidad son más elevadas durante el primer año. La supervivencia de los pacientes que sobreviven al cabo de un año tras una LM de origen traumático asciende al 90%. Una gran afectación neurológica y la severidad de la lesión y la edad avanzada en el momento de la lesión impactan negativamente en la supervivencia (25).

Las causas más frecuentes de muerte son las complicaciones pulmonares, seguidas de las cardiovasculares e infecciones (25).

### 1.3.3 Fisiopatología

Se tiene que diferenciar entre lesión primaria y lesión secundaria. La primaria hace referencia al efecto inmediato del trauma, el cual incluye fuerzas de compresión, contusión y de cizalla sobre la médula espinal. La lesión secundaria empieza al cabo minutos y evoluciona durante varias horas después de la lesión. Los procesos que se propagan son complejos e incluyen isquemia, hipoxia, inflamación, edema, excitotoxicidad, alteraciones electrolíticas y apoptosis.

Como resultado de estos procesos secundarios, se desarrolla edema, el cual aumenta hasta el tercer y sexto día y disminuye a partir del noveno día. Después, este edema se reemplaza por una necrosis hemorrágica central (26).

### 1.3.4 Clínica

Un paciente con LM presenta dolor en el lugar de la fractura de la columna. Los pacientes con LM de causa traumática habitualmente padecen lesiones cerebrales y sistémicas (hemotórax, fracturas de extremidades, lesiones intraabdominales) que pueden limitar la habilidad de la persona para localizar el dolor. Esto dificulta la evaluación inicial y el manejo de estos pacientes y afecta el pronóstico.

Las LM se pueden clasificar en LM completas o incompletas:

En las LM completas, habrá una zona con niveles sensoriales libres, sensación reducida en el siguiente nivel caudal y ninguna sensación en los niveles inferiores (incluyendo los niveles sacros). Del mismo modo, habrá una reducción de la fuerza muscular en el nivel inmediato por debajo de la lesión seguido de una parálisis completa de los miotomas más caudales. En la fase más aguda, los reflejos están ausentes, no hay respuesta a la estimulación plantar y el tono muscular es flácido. Un hombre con LM de causa traumática puede presentar priapismo. Normalmente el reflejo bulbocavernoso está ausente. Los pacientes también presentan retención urinaria y distensión vesical.

En las LM incompletas, los músculos que están controlados por la médula espinal caudal a la lesión presentan diversos grados de función motora. La función sensitiva también se conserva parcialmente en los dermatomas que están localizados por debajo de la lesión. De forma más frecuente, la función sensitiva se conserva más que la función motora ya que los tractos sensoriales están más localizados en el sistema nervioso periférico y son áreas menos vulnerables. El reflejo bulbocavernoso y el anal acostumbran a estar presentes.

La relativa incidencia de las LM incompletas *versus* las completas ha incrementado durante el último medio siglo. Esta tendencia se ha atribuido a la mejora del manejo inicial y del sistema de recuperación que enfatiza la importancia de la inmovilización después de la lesión (26).

### 1.3.5 Etiopatogenia

Las LM de origen traumático son causadas en primer lugar por accidentes de tráfico (automóviles, motocicletas y bicicletas) y después por caídas, actos de violencia y actividades deportivas (26, 28, 29).

Los accidentes de tráfico son la principal causa de LM hasta los 45 años, edad a partir de la cual la principal causa son las caídas. La población de edad avanzada tiene mayor riesgo de sufrir LM a nivel cervical por caídas desde bajas alturas (28).

Las LM como consecuencia de actos de violencia son frecuentes en Estados Unidos. Este tipo de lesión es poco usual en nuestro entorno (26). Estas LM y las causadas por actividades deportivas disminuyen a medida que aumenta la edad (28).

La población de pacientes con LM de origen no traumático está en crecimiento. Se incluyen las siguientes causas: estenosis espinal con mielopatía, compresión de la médula espinal por neoplasias, esclerosis múltiple, mielitis transversa, infecciones (bacterianas, víricas, fúngicas o parasitarias), isquemia vascular, mielopatía por radiación, enfermedades de neuronas motoras, siringomielia, déficit de vitamina B12, entre otras (28)

En comparación con la LM de origen traumático, la LM no traumática es más frecuente en personas de más de 40 años. Normalmente presentan menos deterioro neurológico ya que de manera más frecuente padecen LM incompletas a nivel motor. Hay una menor incidencia de complicaciones médicas secundarias tales como espasticidad, hipotensión ortostática, trombosis venosa profunda, úlceras por presión, disreflexia autonómica e infecciones de herida. Dado que la estenosis cervical y los procesos neoplásicos tienen una incidencia elevada entre los 50-70 años, se debe tener en cuenta que estos pacientes pueden tener otras condiciones médicas de salud que impactan durante el proceso de rehabilitación. No hay diferencias en cuanto a depresión, infecciones de orina, osificación heterotópica, dolor o sangrado gastrointestinal (28).

### 1.3.6 Manejo

El manejo de los pacientes con LM ha evolucionado drásticamente en los últimos años como consecuencia del mayor conocimiento de los mecanismos de la lesión, de la fisiopatología de la enfermedad y del papel de la cirugía (27).

La evaluación inicial de estos pacientes debe focalizarse en el ABCDs (vía aérea, ventilación/respiración, circulación, evaluación de la disfunción neurológica), en la evaluación de todas las partes anatómicas del paciente para poder detectar la extensión de las lesiones y en la inmovilización de la columna hasta que las pruebas de imagen excluyan una inestabilidad de la misma (26).

Estos pacientes además, requieren ingresar en unidades de curas intensivas para la monitorización de los signos vitales como el ritmo cardíaco, la oxigenación arterial y los signos neurológicos (26).

### 1.3.7 Complicaciones

Un número elevado de complicaciones sistémicas y neurológicas pueden aparecer en los primeros días y semanas tras la LM. Estas pueden afectar al pronóstico y se pueden evitar o minimizar con intervenciones tempranas (26).

#### Cardiovasculares

##### *a. Trastornos tromboembólicos*

La TVP y EP son complicaciones médicas tempranas frecuentes en LM. Esto es debido a la inmovilidad, alteraciones de la actividad fibrinolítica y de la función plaquetaria y alteraciones de las variaciones circadianas de la actividad fibrinolítica y hemostática (Furlan). La TVP ocurre en el 47-90% de los casos de LM y la EP en el 20-50%, siendo la EP la principal causa de muerte en el 35% de los casos (29).

Se debe hacer profilaxis de la TVP y ha de iniciarse como máximo 72 h después de la lesión. El tratamiento no farmacológico incluye movilización del paciente, medias de compresión, fisioterapia y botas de compresión neumáticas. El tratamiento farmacológico incluye heparina de bajo peso molecular. Cabe destacar que falta evidencia en cuanto a la duración del tratamiento. Se sugiere que éste se alargue al menos 3 meses después de la

lesión. A partir de este tiempo el riesgo a sufrir estas complicaciones se equipara al de la población general (29).

*b. Hiperactividad simpática paroxística/disreflexia autonómica (explicado anteriormente)*

Ocurre en el 20-70% de los pacientes (Bycroft, Karlsson) que presentan una LM a la altura de T6 o por encima y es más severa en pacientes con LM completas. Raramente se presenta durante el primer mes des del accidente pero de forma habitual aparece a partir del primer año (Kirshblum, Helkowski). Esta complicación no se produce en LM por debajo de T6 porque la inervación esplénica está intacta y permite la vasodilatación compensatoria.

*c. Hipotensión ortostática*

La hipotensión ortostática ocurre después de LM cervicales o torácicas altas. El 73.6% de los pacientes la padecen y es sintomática en el 59% de los casos (29). Se debe a una vasodilatación periférica la cual es más frecuente durante los primeros meses tras la lesión y tiende a disiparse con el desarrollo de masa muscular en las extremidades inferiores. Sin embargo, también puede presentarse en pacientes crónicos, especialmente en aquellos con excesivo reposo en cama e ingesta hídrica disminuida (25).

Los pacientes habitualmente experimentan hipotensión sintomática con los cambios de posición, especialmente de posición supina a posición vertical. Los síntomas que se le asocian son aturdimiento, mareo, zumbido en los oídos, fatiga, taquicardia y en algunas ocasiones síncope (28).

Los cambios graduales de posición, las medias de compresión y las cinchas abdominales evitan la distensión venosa y la estasis sanguínea por lo que se puede llegar a mejorar la tolerancia a la hipotensión ortostática. Si los síntomas no se resuelven se puede recurrir a tratamiento farmacológico (25).

La hipotensión crónica tiene un efecto deletéreo a largo plazo ya que la tensión sistólica baja en reposo se asocia a fatiga y puede conducir a alteraciones cognitivas. Estos pacientes presentan un mayor riesgo de desarrollar complicaciones vasculares (28).

#### *d. Obesidad y diabetes*

La enfermedad cardiovascular es causa de morbi-mortalidad en pacientes con LM crónica. En comparación con la población general, ocurre de forma más frecuente y temprana en estos pacientes. Los factores que contribuyen a este incremento de la incidencia son, sedentarismo, hábitos dietéticos pobres, dislipidemia, incremento de la prevalencia de obesidad y la diabetes mellitus. Aquellos pacientes con tetraplejia y LM completas presentan mayor riesgo (28).

La fisiopatología en LM es multifactorial. Se producen cambios corporales que incluyen la disminución de la masa magra y el incremento relativo del tejido adiposo. La relativa disminución de la masa magra contribuye a una disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), a la alteración del metabolismo de la glucosa y a la resistencia progresiva de la insulina. Es muy importante reconocer los factores de riesgo en estos pacientes para poder iniciar intervenciones tempranas en caso necesario. El manejo de los factores de riesgo y el tratamiento son similares a los de la población general. Inicialmente, las intervenciones deben ir dirigidas a establecer unas correctas medidas higiénico-dietéticas. Se deberá recurrir a la farmacoterapia cuando las estrategias anteriores hayan fracasado (28).

### Pulmonares

Son las más frecuentes en pacientes con LM y contribuyen a aumentar la morbilidad, la mortalidad y la duración de la estancia hospitalaria (29). El músculo principal durante la inspiración es el diafragma, el cual recibe la inervación del nervio frénico y contribuye en el 65% de la capacidad ventilatoria de la población general. Otros músculos implicados durante la inspiración son los intercostales externos y los músculos accesorios (escalenos, esternocleidomastoideos, trapecios y pectorales). Sin embargo esta musculatura sola no es suficiente como para mantener la oxigenación. La expiración es una actividad pasiva causada por el retroceso de la cavidad torácica. Una expiración forzada, como la requerida para una tos eficaz, requiere de la contracción abdominal y de musculatura torácica inervada por las raíces nerviosas a nivel torácico. El patrón de la disfunción pulmonar en estos pacientes es más bien restrictivo que obstructivo (28).

Las LM por encima de T1 dan como resultado respiraciones diafragmáticas a medida que se deteriora la función intercostal. Las lesiones de C3-5 dan como resultado una denervación parcial del nervio frénico, deterioran el diafragma y el 80% de los pacientes requieren ventilación dentro de las primeras 48 h. Las lesiones por encima de C3 provocan parálisis diafragmática total y los pacientes dependen permanentemente del ventilador a menos que se produzca una recuperación parcial. Los pacientes tendrán una mejor función

respiratoria si están acostados, ya que el contenido abdominal empuja el diafragma hacia el pecho, lo que permite una mayor excursión durante la inspiración (29).

Los pacientes con LM cervicales o torácicas altas tienen dificultad para movilizar las secreciones porque presentan tos débil. El manejo implica el uso de varios métodos y dispositivos de asistencia para movilizarlas, fortalecer los músculos respiratorios e implementar terapias farmacológicas como agentes mucolíticos, antibióticos para la neumonía y agonistas beta 2 adrenérgicos (29).

### *a. Neumonía*

La dificultad para movilizar secreciones aumenta el riesgo de aparición de neumonía. Aunque la incidencia es mayor durante el primer año después de haber sufrido el incidente, estos pacientes presentan riesgo elevado de por vida. La gente de edad avanzada presenta más riesgo que los jóvenes (25).

### *b. Apnea del sueño*

Ocurre aproximadamente entre el 15-60% de los pacientes con LM. Es frecuente en hombres de edad avanzada, con cuello corto y grueso y tetraplejia. Ciertos fármacos (por ejemplo, antiespásticos y antiarrítmicos) y el tiempo desde la lesión juegan un papel en su aparición. En los pacientes con LM, la apnea del sueño es ante todo obstructiva. En un pequeño porcentaje de pacientes, es de origen central. Las complicaciones incluyen sueño diurno y alteraciones cognitivas como pérdida de atención y concentración, dificultad para resolver problemas complejos, etc. El tratamiento incluye ventilación asistida por la noche, y el uso de fármacos dirigidos al alivio de síntomas de las vías respiratorias altas (28).

## Urinarias

### *a. Vejiga neurógena*

Después de una LM, se produce lo que se denomina vejiga neurógena. Esta complicación puede originar infecciones, reflujo vesicoureteral, insuficiencia renal y cálculos renales.

La LM interrumpe las dos grandes funciones de la vejiga, el almacenamiento y el vaciado de la orina. El control de la vejiga es una actividad compleja porque requiere de la



función coordinada del córtex cerebral, los centros de micción y el sistema nervioso periférico. En LM, la sensación de plenitud de la vejiga y el control motor de la vejiga y del esfínter están alterados.

Muchos pacientes con LM incompleta y todos los pacientes con LM completas, independientemente del nivel de la lesión, requieren ayuda a nivel vesical. A pesar de que no hay ensayos clínicos que guíen acerca del manejo a largo plazo de la vejiga neurógena en estos pacientes, la experiencia clínica ha conducido a determinadas estrategias. El objetivo del tratamiento de la vejiga neurógena debe ir encaminado a preservar la función renal para evitar retención de orina, incontinencia urinaria, infecciones, etc.

Los sondajes intermitentes tienen menos riesgo de infección en comparación con los permanentes. No existe suficiente información como para recomendar un tipo u otro de sondaje (Prieto). El objetivo del sondaje intermitente es mantener un volumen vesical de menos de 500 cm<sup>3</sup> de orina para evitar distensión vesical, excesiva presión intravesical, reflujo y reducir la incidencia de infecciones. La frecuencia de realización de estos cateterismos (normalmente cada 4 horas) y la ingesta hídrica (máximo 2 litros al día) permiten conseguir este objetivo. Evidentemente, si el reflejo del vaciado vesical está conservado, se alienta al vaciado vesical voluntario.

Después de descartar una infección y ajustar la frecuencia de sondajes intermitentes y la ingesta hídrica, se puede considerar el uso de medicación. Los estudios urodinámicos deben de tenerse en cuenta para evaluar la fisiología y guiar las intervenciones farmacológicas. Muchos pacientes se manejan con una combinación de sondajes intermitentes y fármacos anticolinérgicos por vía oral.

Aquellos pacientes que son incapaces de manejar un sondaje intermitente, se podrían plantear la colocación de una sonda vesical permanente. Esta sonda se tiene que cambiar cada mes para minimizar la aparición de infecciones. El uso de oxibutinina puede reducir los incrementos de presión vesical causados por los espasmos que originan los sondajes permanentes. Este tipo de sondaje se asocia también a un riesgo más aumentado de prostatitis, epididimitis y estenosis uretral.

El uso de toxina botulínica A en pacientes con hiperactividad del detrusor es un tratamiento seguro y efectivo para controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida del paciente. Se desconoce la dosis óptima y la eficacia a largo plazo de la toxina. No hay estudios comparativos con fármacos anticolinérgicos (25).

Los implantes a nivel del nervio sacra como tratamiento de la incontinencia urinaria muestran resultados prometedores (25).

En pacientes con respuesta insatisfactoria a fármacos y sondajes, se pueden considerar, en casos seleccionados, otros tratamientos tales como aumento de la vejiga, derivación urinaria, esfinterotomía, stent uretral e implantación de dispositivos eléctricos aunque la evidencia de su eficacia es limitada (25).

### *b. Infecciones urinarias*

Las infecciones urinarias son frecuentes entre los pacientes con LM, con una incidencia de 2,5 episodios por paciente y año. Las infecciones urinarias son el foco más frecuente de bacteriemia en estos pacientes y la tasa de mortalidad es elevada (15%) (25). Son más frecuentes en mujeres que en hombres. Los sondajes son un factor de riesgo para desarrollar infecciones urinarias.

Las infecciones sintomáticas se manifiestan con fiebre, disreflexia, aumento de la espasticidad, orina maloliente, incontinencia, frecuencia o disuria y requieren de tratamiento antibiótico para evitar bacteriemias y otras complicaciones.

Las infecciones asintomáticas son frecuentes en LM y de forma habitual se asocian a un mayor riesgo de infecciones urinarias sintomáticas (25). Generalmente no se tratan.

### Gastrointestinales

La disfunción intestinal es frecuente tras una LM y afecta a la calidad de vida del paciente (25).

Las LM que se producen por encima del sacro mantienen las conexiones neuronales entre la médula espinal y el intestino. Esto puede resultar en una contracción hiperrefléxica del músculo pélvico y en la incapacidad de relajar el esfínter anal externo produciendo estreñimiento (25).

Un intestino arrefléxico sucede en lesiones que se producen por debajo del sacro. No hay continencia anal. Esto se desencadena por la relajación del músculo pélvico y por la disminución del tono del esfínter anal externo. Dado que los reflejos medulares están ausentes, el tránsito intestinal es más lento. Todo esto conduce a estreñimiento con episodios frecuentes de incontinencia (25). En estos casos, la estimulación digital y el uso de supositorios son

ineficaces, por lo que se puede precisar de desimpactación manual. La maniobra de valsalva, los masajes abdominales en sentido de las agujas del reloj, el aumento de actividad física, permanecer derecho, etc. pueden facilitar la evacuación intestinal (28).

Pocos estudios han evaluado el manejo de este problema y las recomendaciones están basadas en opiniones de grupos de expertos (25). Es importante conseguir la completa evacuación del intestino de forma regular, en un periodo de tiempo relativamente corto y sin episodios de incontinencia entre evacuación y evacuación. Las claves para alcanzar este propósito son: estimulación digital, dieta rica en fibra y uso de medicación por vía oral y rectal. También se recomienda la ingesta hídrica de 2-3 litros/día según el estado de la vejiga del paciente. A pesar de ello, en algunos pacientes pueden surgir complicaciones:

### *a. Estreñimiento*

En este caso debe considerarse la utilización de enemas o laxantes. Las radiografías de abdomen pueden ayudar a descartar oclusión intestinal. Los fármacos procinéticos (por ejemplo, metoclopramida) se reservan para estreñimientos persistentes y severos. Algunos pacientes con disfunción intestinal severa requieren de colostomías o ileostomías. Las técnicas de estimulación sacra pueden ser útiles en algunos pacientes (25).

### *b. Hemorroides*

El uso de supositorios, enemas o estimulación digital incrementa el riesgo de que los pacientes con LM sufran de hemorroides. El tratamiento incluye ablandadores de heces, cremas tópicas antiinflamatorias y supositorios. Las hemorroides que causan de forma persistente dolor, sangrado o disreflexia autonómica precisan de intervención quirúrgica (25).

## Complicaciones sexuales

Las consecuencias tras una LM incluyen disminución de la libido, impotencia e infertilidad (25).

La impotencia masculina ocurre en el 75% de los pacientes con LM (25). Los pacientes con LM completas presentan una mayor incidencia y severidad de esta complicación. Hay una gran variedad de opciones de tratamiento para la disfunción eréctil: fármacos, dispositivos y prótesis implantadas quirúrgicamente. Los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa tales como sildenafil, vardenafilo y tadalafilo han mostrado su eficacia en LM, pero están contraindicados

en arteriopatía coronaria (25). También son una opción las inyecciones intracavernosas de prostaglandinas E1 (alprostadilo) aunque no deben utilizarse en pacientes que tienen anemia drepanocítica y pueden ocasionar priapismo (28).

La prevalencia de infertilidad masculina en LM es elevada y es consecuencia de la disfunción eréctil, de la disfunción de la eyaculación y/o de la pobre calidad de los espermatozoides (25). De forma general, la reproducción masculina tras una LM requiere inseminación artificial.

La respuesta sexual en mujeres también se encuentra alterada tras una LM excepto la ovulación y la fertilidad (25). Las bajas tasas de embarazo en mujeres con LM en comparación con la población general son por elección personal. El embarazo en mujeres con LM es de riesgo por las complicaciones que pueden surgir como las infecciones y la disreflexia autonómica.

### Metabolismo óseo

#### *a. Osteoporosis*

Después de una LM se produce un aumento de la actividad osteoclástica lo que conduce a una resorción ósea neta. Esto desencadena una importante pérdida ósea durante los primeros 14 meses desde la lesión (28). Afecta principalmente a los huesos que están localizados por debajo del nivel de la lesión y aumenta el riesgo de fracturas de las extremidades inferiores.

A medida que pasa el tiempo los pacientes presentan un patrón de anomalías óseas que consiste en una disminución de la densidad ósea en la tibia proximal y en el fémur proximal y una menor pérdida ósea en la columna vertebral. El impacto del peso sobre la columna en pacientes que van en silla de ruedas puede contribuir a esta discrepancia. Los pacientes con tetraplejía pueden experimentar pérdida ósea en la parte distal del antebrazo (25).

El tratamiento incluye pérdida de peso, electroestimulación e intervenciones farmacológicas (28). Mientras que las técnicas de electroestimulación muestran resultados variables, el uso de bifosfonatos ha evidenciado en algunos estudios la atenuación de la pérdida ósea en estos pacientes (25).

*b. Osificación heterotópica (explicado anteriormente)*

La osificación heterotópica ocurre en hasta la mitad de los pacientes con LM. Habitualmente se produce alrededor de las 12 semanas después de la lesión. Un estudio puso de manifiesto que era más frecuente en pacientes con LM completas y LM con traumatismo torácico asociado, entre otras (25).

La mayoría de los casos no son clínicamente significantes. Entre el 10- 20% de los pacientes pueden presentar síntomas con disminución del rango del movimiento e inflamación en las articulaciones afectas. Las articulaciones por debajo de la lesión son las principalmente afectadas, sobretodo la cadera (25).

*c. Hipercalcemia*

Los signos y síntomas se producen entre la segunda semana y los 6 meses después de la lesión. Destaca inicio repentino de vómitos, anorexia, letargia, discomfort abdominal, estreñimiento, dolor musculoesquelético difuso, polidipsia y poliuria. En cuanto a los factores de riesgo se incluyen fracturas múltiples, edad joven (< 21 años) por la elevada tasa de recambio óseo, sexo masculino, LM altas, completas, inmovilización prolongada y deshidratación.

El tratamiento consiste en la administración de fluidoterapia por vía endovenosa para facilitar la excreción urinaria de calcio. El uso de bifosfonatos también es efectivo con la ventaja de que sólo se requiere una dosis y tiene un inicio rápido de la acción. Se recomienda tratar la hipercalcemia aunque sea asintomática porque su prolongación en el tiempo puede causar nefrocalcinosis (28).

### Musculoesqueléticas

Las lesiones de las extremidades superiores, por su uso excesivo y repetitivo, son frecuentes en estos pacientes y están relacionadas con las transferencias y el uso de la silla de ruedas. Los programas de ejercicios específicos para minimizar las lesiones y preservar la función articular pueden ser de ayuda como también la utilización de sillas de ruedas potentes y ergonómicas (25).

### Dolor

Es esperable que aparezca dolor tras una LM. En la fase aguda, el dolor normalmente se relaciona con el daño musculoesquelético debido al accidente. Después del tratamiento adecuado de la lesión, este tipo de dolor habitualmente remite. Sin embargo, un número

significativo de pacientes desarrollan dolor crónico el cual perdura meses e incluso años después de la lesión. De media, dos terceras partes de pacientes sufren dolor crónico y una cuarta parte aproximadamente presentan dolor severo que afecta a su calidad de vida. El impacto del dolor en la calidad de vida es mayor que la propia lesión (28).

El dolor musculoesquelético es aquel dolor localizado que se relaciona con la lesión del tejido y de las estructuras óseas y comprende fracturas, síndromes de compresión, etc. El dolor neuropático (también llamado neurológico o de origen central), que a menudo está mal localizado, se atribuye directamente al daño en la médula espinal. Parece estar asociado con una hiperexcitabilidad neuronal y se puede dividir en diversos subtipos en función de donde se haya producido la lesión y según su etiología. El paciente refiere tener quemazón, hormigueo, calambres, como una puñalada o frío intolerable. El dolor neuropático es más refractario al tratamiento que el musculoesquelético y puede aparecer en cualquier momento tras la LM, incluso años después de la lesión.

Pocos tratamientos han mostrado ser efectivos en el control del dolor neuropático. El tratamiento del dolor debe ir enfocado a su alivio sintomático y a ayudar al paciente a manejarlo en vez de intentar eliminarlo completamente. Se utilizan anticomiciales, antidepresivos, y analgésicos convencionales a menudo en combinación con anestésicos locales y técnicas invasivas como la administración intratecal de fármacos y cirugía (28).

### Espasticidad

La espasticidad es un incremento velocidad-dependiente del tono muscular. Se cree que es el resultado de la interrupción de la modulación inhibitoria descendiente de las neuronas motoras alfa, produciendo hiperexcitabilidad la cual se manifiesta con un incremento del tono muscular y espasmos (25).

La espasticidad puede conllevar a complicaciones como contracturas, dolor, disminución de la movilidad y espasmos musculares que pueden interferir en las actividades de la vida diaria y en el sueño. Al mismo tiempo, la espasticidad puede contribuir a mejoras a nivel funcional: transferencias, estar derecho, deambulación, etc. El incremento del tono muscular puede favorecer el retorno venoso minimizando así el riesgo de trombosis venosa profunda e hipotensión ortostática (25).

La espasticidad ocurre con más frecuencia en personas con LM cervicales o torácicas altas que en aquellas con LM lumbosacras o torácicas bajas, y es normalmente más significativa en aquellas personas con ciertas lesiones incompletas (28).

El tratamiento debe de ir dirigido a minimizar la espasticidad ya que su completa eliminación es difícil y no necesariamente deseable. Se debe empezar con las terapias menos invasivas. Las intervenciones no farmacológicas incluyen tratamiento rehabilitador aunque no han mostrado importantes resultados clínicos (25).

La evidencia de la eficacia de los tratamientos por vía oral de la espasticidad no es sustancial, los efectos adversos a menudo limitan la dosis, y el beneficio relativo de estos tratamientos no se ha establecido (25). Una escalada de dosis lenta podría mitigar los efectos adversos, que incluyen, sedación, boca seca, mareo y debilidad.

El baclofeno, es un agonista del ácido gamma-aminobutírico B (GABA-B) y es el principio activo más utilizado para el tratamiento de la espasticidad. Las dosis utilizadas superan en ocasiones la posología indicada en ficha técnica. Aunque los efectos adversos como la sedación y la debilidad pueden limitar la dosis, es seguro a largo plazo y no crea tolerancia (25). No debe suspenderse abruptamente porque se puede desencadenar un síndrome de retirada que cursa con crisis comiciales, alucinaciones y alteraciones visuales.

La tizanidina es un agonista alfa-2 adrenérgico que actúa a nivel central. También produce una reducción significativa de la espasticidad.

Diazepam, es la benzodiacepina más utilizada para la espasticidad, habitualmente en combinación con baclofeno y tizanidina (25).

Baclofeno atraviesa la barrera hematoencefálica ineficazmente. Las inyecciones intratecales de baclofeno permiten que se libere a la médula espinal 4 veces más cantidad de baclofeno que con las dosis por vía oral. El tratamiento se administra mediante una bomba de infusión programada que se implanta quirúrgicamente con un catéter que se extiende hasta al espacio intratecal. Aunque los efectos sistémicos de baclofeno disminuyen con la administración intratecal, las complicaciones que pueden surgir con estas inyecciones son fugas de líquido cefalorraquídeo, hemorragia, infección, fuga de catéter y fallo de bomba. De todas formas, estas bombas se toleran bien por la mayoría de pacientes. Este tipo de terapia ayuda a disminuir la espasticidad, mejorar la discapacidad y reducir el dolor asociado a espasticidad (25).

El tratamiento local con inyecciones intramusculares de toxina botulínica tiene como objetivo la reducción localizada del tono de los grupos musculares inyectados. Estas inyecciones bloquean la transmisión neuromuscular del músculo afecto mediante la inhibición de la liberación de la acetilcolina en la sinapsis. Este tratamiento es efectivo al cabo de unos días, perdura meses y se debe ir repitiendo para mantener su eficacia. Los efectos adversos

incluyen debilidad y reacciones en el lugar de la inyección pero en general, es un tratamiento seguro y efectivo (25).

Los procedimientos quirúrgicos, tales como rizotomía, mielotomía, cordotomía, se reservan para casos refractarios (25).

### Deterioro neurológico: siringomielia

La siringomielia es un deterioro quístico intramedular progresivo retardado que ocurre entre el 3-4% de los pacientes. Puede ponerse de manifiesto entre los 2 meses y décadas tras el accidente (28). Se postula que el mecanismo por el cual se produce incluye obstrucción del flujo del líquido cefalorraquídeo y alteración de la distensibilidad del tejido que conduce a la expansión del canal medular central y a la compresión del tejido del cordón circundante. Los síntomas con los que cursa son como los de una mielopatía progresiva: empeoramiento de los déficits motores, sensoriales, intestinales y vesicales y dolor (25).

Una siringe asintomática es un hallazgo común en las pruebas de imagen de estos pacientes. Habitualmente tiene un pronóstico benigno (25).

El tratamiento puede ser conservador. Consiste en hacer monitorizaciones estrechas, controlar el dolor, restringir la realización de actividades (por ejemplo, evitar maniobras que incrementen la presión torácica y/o abdominal) y proporcionar rehabilitación en caso necesario. El tratamiento quirúrgico se reserva para pacientes con deterioro neurológico continuo o dolor severo intratable. La cirugía mejora la fuerza y el control del dolor en algunos pacientes pero no en todos. La recuperación sensorial no suele ser tan favorable. La reducción del tamaño de la siringe (y no su eliminación) es factor de buen pronóstico. La recurrencia de los síntomas neurológicos es frecuente (28).

### Alteraciones neuropsicológicas

Las complicaciones psicosociales asociadas a LM incluyen depresión, suicidio, adicción a drogas y divorcio (25).

El 20-45% de los pacientes con LM padecen depresión tras el accidente. Este síntoma aparece durante el primer mes después de la lesión y no está íntimamente ligado con la severidad de ésta. Debido a su elevada prevalencia, es importante detectar síntomas de depresión en los pacientes (25). Los factores de riesgo incluyen antecedentes familiares de depresión, dolor, sexo femenino, falta de apoyo social, comorbilidades e historia de drogas de abuso y alcohol (28).



La ansiedad y el estrés postraumático han sido reportados en el 20% de las personas con LM. Los síntomas del estrés postraumático pueden ser mayores en aquellas personas que presentan depresión y/o ansiedad (28).

Los pacientes con LM tienen una tasa más alta de suicidio en comparación con muestras de población de la misma edad. El suicidio es causa de muerte en LM de origen traumática en pacientes con menos de 55 años. El 75% de los suicidios ocurren dentro de los primeros 5 años después del accidente (25).

El tratamiento de estas complicaciones incluye intervención psicológica y farmacológica. Se debe considerar el inicio de tratamiento en aquellos pacientes que presentan síntomas de tal severidad que afectan a las actividades básicas de la vida diaria (28).

### Termorregulación

El hipotálamo regula la temperatura corporal. La interrupción de las vías autónomas después de una LM puede conducir al deterioro de las respuestas vasomotoras y sudomotoras, disminución de la respuesta termorreguladora y pérdida de la actividad de la bomba muscular de los miembros paralizados. Las consecuencias pueden incluir hipertermia durante el ejercicio y en situaciones de elevado calor ambiental e hipotermia en situaciones de menos calor ambiental. El paciente puede llegar a presentar fiebre o hipotermia como respuesta a una infección. Y en algunos casos, los pacientes han presentado hipertermia o hipotermia en ausencia de infección o cambios de temperatura ambiental (25).

## 1.4 POLIMEDICACIÓN Y CRONICIDAD

La esperanza de vida al nacimiento en España, entre 1999 y 2019, de los hombres ha pasado de 75,4 a 80,9 años y la de las mujeres de 82,3 a 86,2 años (30). Esto es debido en gran parte a la mejoras de la situación económica y de las condiciones medioambientales, así como a mejores tratamientos médicos y asistencia sanitaria. Este incremento en la esperanza de vida viene acompañado de la morbilidad múltiple, expresión inequívoca del paso de los años y de la degeneración celular. El incremento del número de adultos con comorbilidades y en consecuencia con regímenes farmacológicos, en muchas ocasiones complejos, para tratarlas, es un reto para el sistema sanitario en los años venideros (31).

La polimedicación es un término aplicado a la utilización de múltiples fármacos por parte de un paciente que puede presentar una o varias patologías. Esta polimedicación puede ser una respuesta racional al manejo de estos problemas de salud. Sin embargo, existe una preocupación creciente porque la polimedicación es el principal riesgo de prescripciones potencialmente inapropiadas. De hecho, combinaciones complejas de fármacos pueden desencadenar que los beneficios individuales de cada uno de ellos se vuelvan perjudiciales cuando se usan concomitantemente. Esto es especialmente frecuente en residencias de ancianos, gente mayor o en el contexto de una situación de final de vida (31).

El término “Polimedicación” carece de una definición clara y precisa. Algunos autores la han definido negativamente como el uso de más fármacos que los clínicamente indicados (31). Sin embargo, la polimedicación puede considerarse en ocasiones apropiada ya que las guías de práctica clínica abogan por el uso de más de un fármaco para el tratamiento de enfermedades crónicas (32). Esta definición depende del juicio clínico y es difícil materializarla en estudios de gran envergadura. En farmacoepidemiología y en investigación de utilización de fármacos, la polimedicación se define de forma habitual mediante un umbral estrictamente numérico. Esto implica que la determinación de la polimedicación resulte ser bastante heterogénea entre los diferentes estudios (31). De hecho, existen variaciones de prevalencia de polimedicación entre el 10% y el 90% que están en función del grupo de edad, definición utilizada, atención sanitaria y entorno geográfico del estudio (33). Existen iniciativas que combinan ambos enfoques, el umbral numérico y el juicio clínico para poder determinar de forma más idónea el concepto de la polimedicación (31).

La polimedicación está relacionada en gran medida con la multimorbilidad. Aunque es más prevalente en personas de más edad, hay una gran proporción de individuos con multimorbilidad que tienen menos de 65 años. Esto suele ser más frecuente en poblaciones socioeconómicamente desfavorecidas donde la multimorbilidad ocurre 10-15 años antes que en poblaciones más prósperas. Un estudio mostró que el 64,9% de las personas con > 65 años

presentaban 2,6 comorbilidades, el 81,5% mayores de 85 años una media de 3,62 y que el 30,4% de las personas entre 45-64 años presentaban dos o más condiciones crónicas de salud (1,18 comorbilidades de media) con posible necesidad de tratamiento farmacológico (34).

Es evidente que se está presenciando un incremento internacional en la prevalencia de la polimedicación. Las dos últimas encuestas nacionales de salud pusieron de manifiesto la evolución de la polimedicación, la cual fue del 32.5% en 2006 y del 36.4% en 2011/12 en población de 65 años o más (35). Esta es una cuestión de difícil solución, ya que el abordaje de los problemas sanitarios depende de factores que intervienen en el proceso. Estos son (36):

- Factores dependientes del paciente: edad > 75 años, ser mujer, el consumo de fármacos específicos como ansiolíticos, sedantes, antidepresivos, analgésicos, inhibidores de plaquetas, o espasmolíticos, la morbilidad asociada como el tener tres o más enfermedades crónicas (enfermedades respiratorias, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, diabetes y síntomas digestivos), factores psicológicos como la depresión, ansiedad, pobre autopercepción de la salud y deficiente adaptación a la enfermedad, factores sociales como la situación económica deficiente, nivel educativo bajo, soledad, situación de dependencia, vivir en zonas rurales.
- Factores dependientes del sistema sanitario y de los profesionales sanitarios: contactos con los servicios sanitarios en los últimos 3 meses, ingresos hospitalarios previos, interconsultas entre especialistas, ser atendido por diferentes prescriptores, acudir a múltiples farmacias, discrepancias entre pacientes y facultativos en cuanto a la historia farmacoterapéutica, adopción acrítica de las guías clínicas basadas en la evidencia que obvian la multimorbilidad y la polimedicación.

Existe una asociación entre polimedicación y un amplio abanico de resultados negativos en salud tanto a nivel individual como colectivo. Este hecho es de gran preocupación. Las consecuencias que puede acarrear la polimedicación son (36):

- Consecuencias clínicas: disminución de la adherencia terapéutica, efectos adversos a los medicamentos, interacciones fármaco-fármaco y medicamento-enfermedad, riesgo de hospitalización, de prolongación de la misma y de reingreso, riesgo de caídas y de lesiones provocadas por las mismas, disminución de la funcionalidad física, deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud, aumento de la morbilidad y/o aumento de la mortalidad.

- Consecuencias legales: responsabilidad civil en caso de daños resarcibles, responsabilidad penal por imprudencia o dejación de funciones que ocasionen daño a la vida o a la integridad física.
- Consecuencias éticas: deterioro relación clínica y pérdida de confianza en la asistencia sanitaria.
- Consecuencias sociales: alteraciones en el rol y funciones sociales del individuo.
- Consecuencias económicas: gasto farmacéutico, consultas y hospitalizaciones por efectos adversos, pruebas diagnósticas, cuidados y adaptaciones domiciliarias por discapacidades, productividad perdida asociada al daño producido por los medicamentos, daño moral, disminución de la calidad de vida, etc.
- Consecuencias en la política sanitaria y en la salud pública relacionadas con las medidas legislativas y administrativas, así como las políticas y planes de salud.

La polimedición aumenta el riesgo de aparición de problemas de salud que están directamente relacionados con la utilización de fármacos. El riesgo potencial de interacciones farmacológicas aumenta casi exponencialmente con el número de fármacos prescritos (31). Las interacciones comportan un aumento de la morbimortalidad de los pacientes, ya que producen un aumento de la toxicidad o bien una disminución de la eficacia y, como consecuencia, una progresión de la enfermedad. Además, las guías de práctica clínica en su totalidad se centran en patologías concretas. Se pierde la oportunidad de actuar globalmente y esto puede dar lugar a la aparición de interacciones potenciales entre fármacos y enfermedades (31).

La polimedición también aumenta el riesgo de aparición de efectos adversos. Se ha constatado que los efectos adversos a medicamentos constituyen un porcentaje elevado del total de los eventos adversos que se producen en la provisión de la asistencia sanitaria. En 2006, el Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud (APEAS) (37) identificó eventos adversos en una de cada 100 visitas de atención primaria de los que casi la mitad (el 47,8%) fueron efectos adversos relacionados con medicamentos. Los efectos adversos a medicamentos también han sido propuestos como la causa del 10% de las hospitalizaciones en la población anciana y casi el 90% de la población anciana hospitalizada por algún efecto adverso era polimedificada en el momento del ingreso hospitalario (31).

También es importante tener en cuenta la adherencia al tratamiento farmacológico. Se ha descrito que la adherencia disminuye con el número de fármacos prescritos (31). La polimedición y el uso de guías de práctica clínica específicas de patologías tienden al uso de regímenes farmacológicos complejos, que disminuyen la adherencia. La falta de adherencia es, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un problema mundial de gran magnitud con consecuencias clínicas y económicas, derivadas del incremento de la mortalidad y/o morbilidad

en pacientes no cumplidores (38). Una consecuencia de este uso inadecuado es un incremento de la demanda de utilización de los servicios sanitarios y por tanto del coste, con la consecuente falta de eficiencia.

La funcionalidad física influye en la dependencia funcional y en la calidad de vida de la población. Se ha descrito que la polimedicación es un factor de riesgo de deterioro funcional que conduce a la dependencia entre otros. La discapacidad, medida como la capacidad de realizar actividades de la vida diaria, se ha relacionado positivamente con la polimedicación. En un estudio poblacional de 772 ancianos en España, polimedicación y fragilidad se asociaron con la incidencia de discapacidad. Las intervenciones que reducen la polimedicación son estrategias clave para prevenir la discapacidad (31). El informe mundial sobre el envejecimiento y la salud de la OMS (2015) puso de manifiesto que el mantenimiento de la funcionalidad física resulta más eficaz que priorizar el tratamiento de enfermedades crónicas específicas porque ayuda a evitar los tratamientos innecesarios y la polimedicación con sus efectos secundarios (39).

La polimedicación también se ha relacionado con la alteración de la función cognitiva y demencia. Algunos trabajos han analizado el estado cognitivo en un momento determinado y otros han estudiado si la polimedicación se relaciona con una disminución del estado cognitivo. Algunos autores han puesto de manifiesto que la polimedicación se puede asociar con un menor estado cognitivo. Un trabajo británico sugirió que la polimedicación tiene un efecto acumulativo negativo siendo este efecto aún más negativo si se está expuesto a la polimedicación en dos momentos determinados en vez de en uno. En un trabajo europeo multicéntrico llevado a cabo en residencias de ancianos se constató que la polimedicación induce a una disminución más rápida de la cognición. En este contexto, es importante tener en cuenta también que algunos fármacos como los psicotrópicos y los anticolinérgicos pueden tener efectos negativos sobre la función cognitiva (31).

La polimedicación también se ha asociado con el número de hospitalizaciones entre la población anciana, residencias y en pacientes con demencia. Este hecho se ha observado para ingresos hospitalarios de cualquier tipo: no programados y re-hospitalizaciones. Un estudio coreano encontró una asociación independiente entre la exposición a la polimedicación y hospitalizaciones de cualquier causa o relacionada con caídas después de un ajuste por el uso de prescripciones potencialmente inadecuadas y carga anticolinérgica. Otro trabajo constató que el riesgo de hospitalizaciones no programadas aumentaba con el número de medicación prescrita. Este efecto en cambio, fue menos evidente en personas con un elevado número de condiciones crónicas por lo que los autores propusieron que el uso apropiado de fármacos en personas con múltiples afecciones crónicas podía prevenir hospitalizaciones innecesarias. Estudios futuros deberían tener en cuenta también la duración de la estancia hospitalaria (31).

Del mismo modo, la polimedicación se ha relacionado con la mortalidad. En 2017, un metaanálisis que incluyó 47 estudios con diferentes cortes categóricos para el número de fármacos, lo puso de manifiesto. Se presentaron estimaciones agrupadas para los artículos que usaron el número de fármacos como variable continua y la odds ratio de mortalidad fue de 1,08 (CI 95%: 1,04-1,12) por cada fármaco adicional. Se sugirió una relación potencial dosis-respuesta donde los valores de corte más altos produjeron una estimación más alta para la asociación polimedicación y mortalidad (31).

Tal y como se ha comentado antes, la polimedicación no sólo es exclusiva de la población anciana. La población de menos de 65 años con multimorbilidad en ocasiones también es polimedificada. Este es el caso concreto de los pacientes que sufren daño cerebral adquirido y lesión medular. Este es un grupo de población relativamente joven que presenta múltiples condiciones secundarias de salud como consecuencia de este tipo de lesiones neurológicas.

Los pacientes que sufren daño cerebral adquirido normalmente presentan problemas médicos (hemorragia digestiva, infecciones, alteraciones endocrinas, tromboembolismo venoso) y neuroconductuales (alteración del nivel de consciencia, delirio, crisis comiciales, agitación, deterioro cognitivo, insomnio, dolor crónico, fatiga). Existen estudios que precisamente se centran en el tratamiento de algunas de sus condiciones específicas, sin embargo, hay pocos que se focalicen en la prevalencia de la polimedicación. Un estudio italiano, que evaluó el uso de medicación durante la rehabilitación post-aguda de pacientes hospitalizados por daño cerebral adquirido, puso de manifiesto que el 51,7% de los pacientes llevaban prescritos entre 6-10 medicamentos y el 28.3% 11 o más (10).

Del mismo modo, los pacientes con lesión medular (LM) se enfrentan a desafíos de por vida como dolor crónico, espasmos musculares, problemas intestinales y vesicales, osteoporosis, depresión, enfermedades cardiovasculares, diabetes, infecciones y fatiga (40, 41). A pesar que la literatura es escasa en este campo, existen trabajos que han sugerido una prevalencia de polimedicación relativamente alta en pacientes con LM (41, 42, 43). Kitzman et., publicaron un estudio poblacional que mostró que alrededor del 56% de las personas con LM eran polimedificadas (42) y Patel, et al. identificaron que el 63% de pacientes de atención primaria con LM lo eran (41). Hand et al., demostraron que los pacientes de atención primaria con LM presentaban un riesgo mayor de eventos adversos relacionados con los medicamentos, sobre todo aquellos con comorbilidades y múltiples medicamentos (43).

El tratamiento de los problemas de salud que sufren los pacientes con daño cerebral adquirido y lesión medular requieren de farmacoterapia intensiva. Debe considerarse pues, que este tipo de pacientes está altamente polimedicado.

### 1.4.1 Intervenciones sobre cronicidad

Las personas con múltiples patologías pueden considerarse un grupo emergente, considerablemente homogéneo, altamente complejo, clínicamente vulnerable, deteriorado funcionalmente, propenso a ser polimedicado, dependiente de los cuidadores y socialmente frágil. Se necesita más investigación clínica y más apoyo en las intervenciones de salud basados en la atención integral y la continuidad de la atención.

La Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad del Sistema Nacional de Salud, recoge entre sus objetivos y recomendaciones, garantizar la revisión sistemática de la medicación de los pacientes crónicos (con especial atención a los pacientes polimedcados), con el fin de prevenir y detectar problemas relacionados con medicamentos (44). En este sentido, existen diversos proyectos a nivel regional para abordar la polimedicación. La revisión periódica de los medicamentos permite minimizar la aparición de todos los problemas de salud ya comentados y racionalizar el uso de medicamentos.

En las distintas iniciativas, tanto presentes como futuras, se hace necesario evaluar si los pacientes están obteniendo el beneficio terapéutico esperado de los medicamentos en uso o si los beneficios potenciales se ven compensados por los riesgos y efectos secundarios. Es importante tener en cuenta, siempre que sea posible, las opiniones de los pacientes, que deberán participar plenamente en las decisiones sobre los medicamentos, tras haber sido claramente informados sobre cualquier posible cambio y haber atendido a cualquier duda o preocupación que les pudiera surgir (45).

No se puede olvidar que los requerimientos terapéuticos que conlleva la gestión de la cronicidad implican costes económicos elevados para el sistema de salud, derivados tanto del coste de los medicamentos, como de los costes implicados en prevenir o tratar los impactos negativos de la polimedicación en la población susceptible.

Las intervenciones enfocadas en reducir la medicación potencialmente inapropiada o el riesgo de los efectos negativos de la polimedicación han sido poco exitosas en cuanto al impacto en objetivos clínicamente relevantes. Algunas de estas intervenciones son complejas y por lo tanto, son difícilmente reproducibles. Por el contrario, las intervenciones dirigidas a reducir los efectos adversos a medicamentos han sido más efectivas. Una revisión sistemática mostró una reducción del 35% del riesgo de efectos adversos mediante intervenciones llevadas a cabo por farmacéuticos. Las herramientas de apoyo a la toma de decisiones combinadas con datos clínicos relevantes del paciente proporcionan una prescripción más personalizada y con menos riesgo de utilizar medicación inapropiada. También existe un interés creciente en hacer deprescripción, sobre todo en aquellos pacientes de edad avanzada con polimedicación. El

estudio sistemático del proceso de deprescripción en pacientes de edad avanzada con polimedicación será un área importante de trabajo en los años próximos (31). En este sentido, trabajos futuros deberían ir encaminados a la revisión integral de la medicación de otros grupos de población que también son polimedificados. Es de vital importancia que todas las condiciones crónicas de salud reciban un tratamiento adecuado.



## 1.5 PRESCRIPCIÓN “off-label”

### 1.5.1 Definición

El documento formal de información sobre un medicamento es la “Ficha Técnica” el cual es preparado por la compañía farmacéutica que comercializa el producto medicinal y debe ser autorizado por parte de las autoridades sanitarias. Este documento representa información básica dirigida a los profesionales sanitarios sobre cómo utilizar el medicamento de forma eficaz y segura.

La autorización de una indicación para un medicamento se basa en datos procedentes de estudios clínicos para una o más indicaciones terapéuticas. Así, el uso de un producto medicinal bajo estas condiciones cuenta con la garantía de la evaluación científica por su eficacia y seguridad.

La obtención de la indicación depende de las leyes nacionales y estas derivan de directivas europeas relevantes. En estrecha conexión con las leyes reguladoras, el uso “off-label” significa utilización de un medicamento fuera de la indicación originalmente evaluada y autorizada. En un marco ideal de regulación de medicamentos, la aplicación de la práctica clínica no debería caer en la práctica “off-label” (46).

Su definición según la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en base a la directriz sobre buenas prácticas de farmacovigilancia es la siguiente:

“Situaciones donde un producto medicinal es utilizado de forma intencionada para un propósito médico que no está de acuerdo con la información autorizada del producto. El uso “off-label” incluye el uso de un producto en situaciones que difieren de las descritas en la información autorizada del producto, como una indicación diferente, un grupo distinto de pacientes, una forma de administración o posología diferente. Las condiciones de uso del producto “off-label” son los términos de utilización del país donde se utiliza el producto” (47).

En cuanto al grado de prescripción “off-label”, no es una práctica infrecuente y ocurre en todas las especialidades aunque es más común en aquellos pacientes que con baja probabilidad pueden ser incluidos en estudios clínicos. En un estudio americano llevado a cabo en pacientes ambulatorios, el 21% de las prescripciones de los 160 medicamentos más utilizados fueron “off-label” (48). Existen revisiones en pediatría que coinciden en el amplio uso de medicamentos “off-label”, con tasas entre el 12,2% y el 70,6% de todos los medicamentos prescritos en niños (49). En 2015, dos grupos de trabajo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) pusieron de manifiesto que en el 42,4% de centros sanitarios encuestados en un estudio, la proporción en la que era necesaria la autorización de un medicamento onco-hematológico antes de su dispensación era mayor del 80% (50). En esta área médica, la

evolución del conocimiento médico es a veces más rápida que los trámites necesarios para la modificación regulatoria. Este hecho induce al uso de medicamentos “off-label” y muchas veces éstos se incorporan en protocolos de los centros sanitarios sin tener la indicación aprobada. Kharadi, et al. evaluaron el uso fuera de ficha técnica de medicamentos utilizados en psiquiatría y concluyó que el 79,2% de los pacientes tenían prescritos al menos un medicamento “off-label” (51). Un trabajo reciente informó del significativo número de prescripciones “off-label” en una unidad ambulatoria de neurología para abordar epilepsia, cefalea, neuropatía y prevención de ictus (52).

Existen diversos factores que pueden promover el uso “off-label” de medicamentos. La prescripción “off-label” puede verse motivada por el uso de un medicamento no estudiado en una población específica (ejemplo, pediatría, geriatría, embarazadas, etc). Las situaciones de final de vida también pueden suscitar esta práctica. Si un medicamento de un grupo terapéutico concreto tiene la indicación aprobada, los prescriptores habitualmente utilizan el resto de medicamentos de igual grupo para el mismo uso a pesar de no tener la indicación. Además, si las características patológicas o fisiológicas de dos condiciones de salud son similares, un prescriptor puede utilizar un medicamento aprobado para una de estas características para ambas afecciones (por ejemplo, diabetes y síndrome metabólico, ansiedad y estrés postraumático) (53).

La prescripción “off-label” tiene riesgos y beneficios potenciales en ciertas situaciones. En cuanto a los beneficios, fomenta la innovación en la práctica clínica ya que permite que terapias aprobadas puedan utilizarse en condiciones diferentes a las estudiadas. Sin embargo, la falta de aprobación de determinadas indicaciones por parte de las agencias reguladoras significa que estos medicamentos no han estado sujetos al mismo escrutinio regulatorio y científico que las indicaciones aprobadas aunque haya estudios para ese uso (54).

En realidad, la seguridad del paciente puede verse comprometida cuando se utilizan medicamentos “off-label”. De hecho, existen estudios que ponen de manifiesto una elevada tasa de efectos adversos a medicamentos como consecuencia de su uso “off-label” en comparación con aquellos que se utilizan según las indicaciones de la ficha técnica (54).

Si bien la ausencia de aprobación regulatoria no significa que el medicamento sea perjudicial en esa circunstancia, la evidencia en cuanto a la eficacia y seguridad en una situación clínica concreta probablemente no aplique en otras o no sea de un nivel alto lo cual exige una especial precaución. Radley et al, reportó que un 73% de medicamentos prescritos como “off-label” tenían deficiente o nulo apoyo científico (48). El grado de evidencia que posee un uso “off-label” es decisivo para el inicio del tratamiento y el planteamiento posterior.

Esto hace necesario la realización de evaluaciones prospectivas y rigurosas del balance beneficio-riesgo de los medicamentos que se usan de forma diferente a las especificaciones autorizadas.

### 1.5.2 Marco legal

El Real Decreto 1015/2009 por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales (55) rompe con los precedentes normativos que ubicaban en la regulación sobre ensayos clínicos el denominado “uso compasivo”. Esta nueva regulación abarca un concepto más amplio de “medicamentos en situaciones especiales” ya que contempla tres situaciones: el uso compasivo de medicamentos en investigación, el uso de medicamentos autorizados en situaciones diferentes de las autorizadas (“off-label”) y el acceso a medicamentos no autorizados en España pero legalmente comercializados en otros Estados.

- Uso compasivo de medicamentos en investigación: utilización de un medicamento antes de su autorización en España en pacientes que presentan una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera que pone en peligro su vida y que no pueden ser tratadas satisfactoriamente con un medicamento autorizado.
- Uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas: utilización de un medicamento en condiciones distintas a las señaladas en su ficha técnica autorizada.
- Acceso a medicamentos no autorizados en España: utilización de medicamentos autorizados en otros países pero no autorizados en España, cuando no se ajusten a la definición de uso compasivo de medicamentos en investigación.

Desde la entrada en vigor de este Real Decreto, el uso de un medicamento autorizado en condiciones distintas a las aprobadas en el ámbito de la práctica clínica dejó de requerir autorización por parte de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Bajo esta nueva legislación, esta responsabilidad se transfirió a los comités equivalentes u organismos de cada comunidad autónoma. Las Comisiones de Farmacia y Terapéutica (CFT) de los hospitales son las que han asumido como uno de sus principales objetivos la autorización de medicamentos en indicaciones no aprobadas, bien en forma de protocolos o bien mediante autorizaciones individualizadas (56).

El artículo 13 del Real Decreto 1015/2009 establece que el uso fuera de la indicación autorizada en España es de carácter excepcional y se limita a situaciones en las que no existen otras opciones terapéuticas eficaces. Además, se deben respetar las restricciones elaboradas por el centro sanitario sobre la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial. En este sentido, el uso “off-label” debe ser justificado por el médico prescriptor en la historia clínica y el paciente debe firmar un consentimiento informado en el que se detallan los beneficios y los riesgos de dicho tratamiento, siguiendo la Ley 41/2002 de autonomía del paciente (57).

Este Real Decreto autoriza a que la AEMPS pueda elaborar recomendaciones de uso cuando pudiera preverse un riesgo para los pacientes derivado de la utilización de un medicamento en condiciones no contempladas en la ficha técnica, cuando se trate de medicamentos sometidos a prescripción médica restringida o cuando el uso del medicamento en estas condiciones suponga un impacto asistencial relevante. La AEMPS mantiene un sistema de intercambio de información con las autoridades regionales y también informa al titular de la autorización de la comercialización sobre las recomendaciones de uso y los efectos adversos notificados a la AEMPS.

Esta regulación permite entonces, la protocolización de determinadas situaciones clínicas o tratamientos “off-label” por parte de los centros sanitarios para facilitar la prescripción médica y la dispensación farmacéutica en caso de pacientes institucionalizados. En el supuesto caso que la AEMPS elabore recomendaciones de uso de algún medicamento “off-label”, éstas deben tenerse en cuenta en la elaboración de los protocolos terapéuticos asistenciales.

El artículo 15 del Real Decreto 1015/2009 establece las obligaciones del médico responsable en cuanto a la prescripción de medicamentos “off-label”. El prescriptor debe informar al paciente en términos comprensibles, de la naturaleza del tratamiento, su importancia, implicaciones y riesgos y obtener su consentimiento informado (verbal o escrito). Además, debe notificar las sospechas de reacciones adversas que puedan surgir como consecuencia del uso “off-label” y respetar en su caso las restricciones ligadas al proceso de prescripción.

En cuanto a cómo debe ser el consentimiento informado, se dispone del artículo 4 de la Ley 41/2002. Los pacientes tienen derecho a conocer con motivo de cualquier actuación en el ámbito de su salud, toda la información disponible sobre la misma. Además, se debe respetar su voluntad de ser no informada. La información, como regla general, se ha de proporcionar verbalmente, ha de quedar reflejada en la historia clínica y ha de comprender la finalidad de cada intervención, sus riesgos y sus consecuencias. Debe ser comprensible para que el paciente pueda tomar una decisión de acuerdo con su propia y libre voluntad.

El artículo 16 del Real Decreto 1015/2009 aborda las responsabilidades del titular de la autorización de comercialización del medicamento. No debe realizar promoción del uso del medicamento en condiciones diferentes a las autorizadas, ni distribuir ningún tipo de material, que de forma indirecta, pueda estimular su uso. Además debe proporcionar a la AEMPS cualquier información relativa al medicamento que pudiera tener un impacto sobre las recomendaciones de uso.

La legislación europea (directiva 83/2001/CE) (58) aboga a que todos los elementos publicitarios de un medicamento se ajusten a la información que figura en el resumen de las características del producto. La publicidad de un medicamento debe favorecer el uso racional del mismo, se ha de presentar de forma objetiva, sin exagerar sus propiedades y no debe ser engañosa.

### 1.5.3 Evidencia científica

El artículo 13 del Real Decreto 1015/2009 indica que el médico responsable debe “justificar convenientemente” en la historia clínica del paciente el uso “off-label” del medicamento en cuestión. La medicina basada en la evidencia es la mejor herramienta para acreditar este requisito de la legislación española la cual se define como el uso consciente, explícito y juicioso de la mejor evidencia científica disponible para tomar decisiones sobre los pacientes (59).

La existencia de evidencia disponible podría compensar frente a la falta de autorización de licencia de comercialización de un medicamento. Lo que sucede es que no siempre es posible encontrar evidencia científica de alta calidad para valorar un uso “off-label”.

En ocasiones, ocurre que los medicamentos autorizados y los “off-label” tienen el mismo grado de evidencia. Esto sucede cuando un medicamento está autorizado por parte de la agencia reguladora de un país y no por la del país donde se quiere utilizar el medicamento fuera de las especificaciones de ficha técnica.

En los últimos años el uso “off-label” de ciertos medicamentos se está relativizando. Existen medicamentos “off-label” que están tan arraigados en la práctica clínica habitual que se han convertido incluso en tratamientos muy predominantes para afecciones clínicas determinadas (53). Estos usos “off-label” extendidos pueden proceder de recomendaciones realizadas por asociaciones científicas o de protocolos de centros sanitarios. También existen manuales y guías terapéuticas que sugieren el uso de medicamentos que tienen un aval de experiencia por su utilización aunque sean “off-label”.

### 1.5.4 Perspectiva del paciente

Este uso especial de los medicamentos debe ser tratado con prudencia. Los pacientes son el sujeto principal de las acciones sanitarias por lo que no se puede perder de vista que el objetivo final es el beneficio del paciente que no tiene opciones terapéuticas disponibles.

Lenk et al. reportaron que los padres de niños sanos y con enfermedades crónicas tenían un conocimiento escaso y limitado del uso de medicamentos “off-label” en pediatría. Después de que ambos grupos de familias recibieran información acerca del tema, el 15% declaró que rechazaría un tratamiento “off-label” y el 25% estaría de acuerdo con el medicamento bajo circunstancias especiales, como por ejemplo en el caso de una enfermedad que comprometiera la vida del paciente (60).

En el estudio de Mukatash et al., el 86% de las personas no sabía que se utilizaban medicamentos “off-label” en el tratamiento de sus hijos (60). Mohd Masnoon Sayied et al. informaron que hasta el 89,9% de los padres desconocían que se utilizaran medicamentos fuera de las especificaciones de ficha técnica en el tratamiento de sus hijos (60).

Curkovic et al., reportaron que la mayoría de pacientes de atención primaria no tenían ningún conocimiento del uso “off-label” de los medicamentos. Cuando se les explicó qué era, el 42,3% no lo aceptaría bajo ninguna circunstancia y el 54,5% nunca lo aceptaría para sus hijos. En caso de consecuencias graves tras la utilización de una terapia no aprobada, el 49,9% de los pacientes demandaría al médico prescriptor (60).

### 1.5.5 Perspectiva del prescriptor

La elección de un medicamento “off-label” es difícil en muchos casos. El grado de evidencia científica puede ayudar en esta toma de decisiones aunque no tiene en cuenta todas las dimensiones del juicio clínico que van más allá del uso de protocolos y fichas técnicas. El uso “off-label” no es ilegal pero presenta la obligación de una gestión del riesgo de los tratamientos farmacológicos. Se contraponen el posible beneficio terapéutico para el paciente y la laboriosidad de la tarea administrativa y la documentación científica. Es un verdadero problema moral disponer de una opción terapéutica y no ofrecerla al paciente en cuestión por falta de una evaluación regulatoria exhaustiva.

### 1.5.6 Perspectiva del farmacéutico hospitalario

El farmacéutico hospitalario ha de identificar aquellos medicamentos que se estén utilizando fuera de las especificaciones de ficha técnica y valorar la idoneidad de tal indicación “off-label”. Además, ha de verificar que se dispone del consentimiento informado y la autorización del director médico del hospital antes de la validación de la dispensación. En el mismo sentido, el farmacéutico puede proponer estos usos a la CFT y su inclusión o exclusión de los protocolos del centro sanitario.

La SEFH, propone, en relación con los informes de posicionamiento terapéutico, los criterios que se han de aplicar en las indicaciones “off-label” de los medicamentos. Estos deben ser los mismos que para los medicamentos que tienen las indicaciones aprobadas (eficacia, seguridad, conveniencia y coste), así como la metodología utilizada para la selección y evaluación de fármacos y sus recomendaciones. Está claro que si se dispone de un medicamento sin indicación pero con ventajas demostradas sobre el resto de fármacos en los criterios primarios de eficacia y seguridad para una indicación o un paciente en concreto, dicho medicamento es el que debe posicionarse como de elección, independientemente de la situación formal en ficha técnica, ya que así se garantiza el beneficio del paciente. Ante dos fármacos con la misma relación beneficio-riesgo, los criterios secundarios de coste y conveniencia posicionan a cada uno de ellos como la alternativa terapéutica más idónea (61).

### 1.5.7 Perspectiva de la industria farmacéutica

Las empresas farmacéuticas son las que conocen sus propios fármacos. Realizan estudios sobre nuevos medicamentos pero también sobre los que ya tienen en el mercado. Esto puede conducir al descubrimiento de nuevos usos de sus productos ya autorizados. Sin embargo, si no hay una expectativa rentable, existe falta de interés por parte de las compañías farmacéuticas para la obtención de las modificaciones en las fichas técnicas. A pesar de la existencia de evidencia que pueda justificar la modificación de las especificaciones del producto, el coste económico que supone la burocracia para conseguir el cambio de la ficha técnica no lo compensa.

El hecho de que a día de hoy exista la figura del uso “off-label” de los medicamentos facilita que no se quieran asumir estos gastos. Esto conduce a un conflicto de interés. Por un lado, la industria se encuentra con la cuestión de que éticamente, debe comunicar sobre la innovación terapéutica y por otro lado, con la promoción de la información, la cual no debe ser indebida porque legalmente está prohibida y es sancionable.

### 1.5.8 Costes de los medicamentos “off-label”

En base a la legislación actual, el Sistema Nacional de Salud sólo financia aquellos usos que se ajustan a las autorizaciones de la AEMPS. De todas formas, existen excepciones realizadas por los servicios de prestaciones en base a criterios propios.

El Real Decreto 16/2012 (62) regula que las distintas comunidades autónomas y los servicios de farmacia de los hospitales públicos pueden hacer reserva de la financiación y distribución de medicamentos según su coste-efectividad. Las autoridades regionales han establecido procedimientos internos para el uso “off-label”, sobre todo para medicamentos nuevos y caros: los comités farmacoterapéuticos de los hospitales realizan evaluaciones de los casos individuales y el director médico de cada centro sanitario da la autorización para cada paciente. En este sentido, el coste de un medicamento “off-label” recae sobre los hospitales.

### 1.5.9 Marco de apoyo a las iniciativas de ampliación de indicaciones

La reutilización de medicamentos aprobados constituye un campo dinámico de desarrollo de productos medicinales que puede abarcar desde las prácticas innovadoras hasta la consolidación de las prácticas no aprobadas pero aceptadas en la atención médica.

Existen organizaciones sin ánimo de lucro (Académicas o Sociedades profesionales), que tienen interés en usar medicamentos autorizados (que no están bajo patente), con indicaciones diferentes a las aprobadas donde la evidencia ha mostrado su utilidad en el paciente. Estas asociaciones necesitan asesoramiento y apoyo ya que tienen falta de conocimiento y recursos en términos de comprensión de las rutas y requisitos reglamentarios, desconocen qué datos adicionales pueden existir o deben generarse de *novus*, cómo acceder a datos clínicos y no clínicos publicados por la industria y cómo encontrar un titular de comercialización del producto terminado con el que colaborar para incluir la indicación en la ficha técnica. Estas entidades normalmente no están equipadas, no tienen los recursos y/o no tienen la intención de asumir legalmente el rol de solicitante/titular cuando buscan la aprobación o para cumplir con las responsabilidades posteriores a la comercialización.

En el ámbito europeo, existe un Grupo de expertos sobre Acceso Seguro y Oportuno a Medicamentos para Pacientes (STAMP) que incluye representantes de los Estados Miembros, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y partes interesadas de la industria, organizaciones sin fines de lucro, organizaciones representativas de pacientes y delegados del sistema sanitario con la finalidad de proponer un marco de referencia para esta reutilización de medicamentos (63). Recientemente, se ha redactado un marco de fomento a la aportación de



datos que respalden una nueva indicación de un producto medicinal sin patente y fuera de protección reglamentaria, mediante un asesoramiento científico regulatorio. Esta incentivación de la reutilización tiene como objetivo proporcionar comentarios y retroalimentación sobre los datos presentados. En el caso que sea necesario, el interesado deberá llevar a cabo un mayor desarrollo y/o consolidación de la información disponible (realización de metaanálisis exhaustivos, correlaciones in vitro in vivo, análisis post-hoc, estudios epidemiológicos, aproximaciones in silico, etc). Además, se propone que la organización en cuestión busque un titular de comercialización para solicitar la autorización del producto medicinal a través de las vías regulatorias existentes. Este marco de apoyo actualmente está sujeto a una prueba piloto de la que todavía no se disponen resultados.



## **2. OBJETIVOS**

## 2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Describir y analizar el uso de los medicamentos en los pacientes ingresados en un hospital de neurorehabilitación, tanto los que han sufrido un daño cerebral adquirido de origen traumático y no traumático como una lesión medular.

## 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

### 2.2.1 Daño cerebral adquirido

1. Analizar la prevalencia de la polimedicación de los pacientes con DCT y DCNT y su asociación con las características demográficas y clínicas de los mismos.
2. Describir el patrón de medicamentos más utilizados en los pacientes con DCT y valorar su asociación con las escalas de valoración funcional.
3. Describir el patrón de medicamentos más utilizados en los pacientes con DCNT y valorar su asociación con las escalas de valoración funcional.
4. Analizar la prevalencia de prescripción de medicamentos con indicaciones distintas a las que están aprobadas en los pacientes con DC.
5. Justificar mediante la evidencia disponible el uso de medicamentos con indicaciones diferentes a las de ficha técnica.

### 2.2.2 Lesión medular

6. Analizar la prevalencia de la polimedicación de los pacientes con LM y su asociación con las características demográficas y clínicas de los mismos.
7. Describir el patrón de medicamentos más utilizados en estos pacientes y valorar su asociación con las escalas de valoración funcional.
8. Analizar la prevalencia de prescripción de medicamentos con indicaciones distintas a las que están aprobadas en los pacientes con LM.
9. Justificar mediante la evidencia disponible el uso de medicamentos con indicaciones diferentes a las de ficha técnica.



### **3. MATERIAL** **Y MÉTODO**

### 3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio de prevalencia de los pacientes con daño cerebral adquirido de causa traumática y no traumática y lesión medular.

La puesta en marcha de este estudio requirió la aprobación del mismo por parte del Comité de “Investigació i Recerca” del hospital.

### 3.2 ÁMBITO DEL ESTUDIO

El estudio se ha realizado en pacientes con daño cerebral adquirido y lesión medular que ingresaron en Institut Guttmann (Hospital de Neurorehabilitación) en Badalona (Barcelona). Institut Guttmann es un hospital especializado en el tratamiento medicoquirúrgico y la rehabilitación integral de las personas (adultos, jóvenes y niños) con daño cerebral adquirido, lesión medular u otra discapacidad de origen neurológico. La neurorehabilitación es un proceso clínico complejo, altamente especializado dirigido a restituir, minimizar y/o compensar las alteraciones funcionales de la persona afectada como consecuencia de una lesión del sistema nervioso.

En el año 2019 se atendieron por primera vez 1064 pacientes, 580 por daño cerebral adquirido, 230 por lesión medular y el resto por otro tipo de discapacidades. La distribución de pacientes por edad fue la siguiente: el 7,43% tenían entre 0 a 16 años, el 9,18% entre 17 y 30 años, el 20,8% entre 31 y 45 años, el 35,64% entre 46 y 60 años y el 26,96% tenían más de 60 años. El 62,35% fueron hombres.

### 3.3 MUESTRA

#### 3.3.1 Criterios de inclusión

Se incluyeron los pacientes con daño cerebral adquirido y lesión medular que estaban ingresados para tratamiento rehabilitador el día del estudio.

#### 3.3.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes que ingresaron por patologías diferentes a daño cerebral adquirido o lesión medular y los pacientes que ingresaron por motivos tales como tratamiento quirúrgico, por complicaciones o para revisión anual.

## 3.4 VARIABLES

La clasificación de las variables de este estudio corresponde a la siguiente distribución:

### 3.4.1. Variables demográficas

- Edad: se presenta en años.
- Sexo: variable categórica que responde a hombre o mujer.

### 3.4.2. Variables farmacoterapéuticas

- Principios activos prescritos por paciente  
En este sentido, se analizó la polimedicación asociada a estos pacientes, la cual se calculó en función del número total de principios activos prescritos y pacientes.  
Además, se documentó el grupo terapéutico según la Clasificación Anatómica Química (código ATC) de cada principio activo (64).
- Indicación terapéutica

### 3.4.3. Variables clínicas

- Patología: daño cerebral adquirido de origen traumático o no traumático o lesión medular.
- Motivo de ingreso: tratamiento rehabilitador, quirúrgico, complicación o revisión anual.
- Fecha que se produjo la lesión: se presenta en meses.
- Valoración funcional al ingreso: se utilizaron unas escalas de valoración funcional u otras según el tipo de patología y/o etiología. Estas fueron:

#### Daño cerebral traumático

##### *a. Escala de puntuación de la discapacidad: "Disability Rating Scale" (DRS).*

La escala DRS (65) consta de 8 ítems que están dentro de las siguientes 4 categorías: reactividad y grado de consciencia, capacidad cognitiva para manejar funciones de autocuidados, dependencia física de otros y adaptabilidad psicosocial. Cada apartado mide la afección cognitiva y motora mediante una valoración numérica. La puntuación total clasifica al

paciente en una de las diez categorías de discapacidad: 0 indica sin ningún nivel de discapacidad, 1 discapacidad leve, 2-3 discapacidad parcial, 4-6 discapacidad moderada, 7-11 moderadamente grave, 12-16 grave, 17-21 extremadamente grave, 22-24 estado vegetativo, 25-29 estado vegetativo extremo.

#### *b. Escala de Coma de Glasgow (GCS)*

Esta escala de aplicación neurológica determina el nivel de consciencia del paciente. Se puntúan los siguientes 3 parámetros objetivos: la respuesta verbal, la respuesta ocular y la respuesta motora. La puntuación más baja que se puede obtener es 3 puntos (menor nivel de consciencia) y la más alta 15 (mayor nivel de consciencia).

#### *c. Escala Rancho Los Amigos (RANCHO)*

La función cognitiva del paciente se evalúa mediante esta escala (66) la cual proporciona una descripción de los 8 estadios de función cognitiva (estadio 1: sin respuesta, estadio 2: respuesta generalizada, estadio 3: respuesta localizada, estadio 4: confusión y agitación, estadio 5: confundido e inapropiado, sin agitación, estadio 6: confundido y apropiado, estadio 7: automático y apropiado, 8: intencional, apropiado) por los que habitualmente pasan estos pacientes durante su estancia en el hospital y el tratamiento de rehabilitación a corto plazo. Describe la consciencia de sí mismo y el entorno, la interacción ambiental y la competencia conductual.

En este estudio los pacientes se agruparon en 3 grupos según su función cognitiva: estadios 2-3 (paciente en estado de mínima consciencia), 4-5 (paciente con respuesta confusa, agitada o inapropiada) y 6-8 (paciente con respuesta confusa pero apropiada).

### Daño cerebral no traumático

#### *a. Índice de Barthel*

El índice de Barthel (67) mide la capacidad de la persona para realizar 10 actividades de la vida diaria, consideradas como básicas, obteniéndose una estimación cuantitativa de su grado de independencia. Cada actividad podrá recibir una puntuación de 0, 5 o 10 (hasta 15 en determinadas actividades) puntos. Según la puntuación total, se podrá clasificar la capacidad funcional del paciente. Cuanto más cerca de 100 esté la puntuación del paciente mayor será su independencia y cuánto más cerca esté del 0 mayor será su dependencia.

*b. NIHSS: “National Institute of Health Stroke Scale” (NIHSS).*

La NIHSS (68) es la escala más empleada para la valoración de funciones neurológicas básicas en la fase aguda del ictus isquémico. Está constituida por 11 ítems que permiten explorar de forma rápida: funciones corticales, pares craneales superiores, función motora, sensibilidad, coordinación y lenguaje. Según la puntuación obtenida se puede clasificar la gravedad neurológica en varios grupos: 0 sin déficit, 1 déficit mínimo, 2-5 leve, 6-15 moderado, 15-20 déficit importante, > 20 grave. La puntuación global inicial tiene buen valor pronóstico. Un NIHSS < 7 se corresponde con una excelente recuperación neurológica.

*c. Escala de Independencia Funcional (FIM)*

La escala FIM (69) valora la ayuda que un individuo precisa así como la modificación necesaria del entorno para realizar 18 actividades de la vida diaria. Se agrupan en 13 ítems motores (FIM motor) y 5 cognitivos (FIM cognitivo). Estas 18 actividades se agrupan en 6 categorías que evalúan: autocuidado, control de esfínteres, movilidad, locomoción, comunicación e interacción social. Incluye 7 niveles de puntuación que van desde la asistencia total (1) hasta la independencia (7). Teniendo en cuenta esto, la puntuación mínima será de 18 (asistencia total) y la máxima de 126 (independencia).

En este estudio los pacientes se agruparon en 3 grupos según su grado de funcionalidad: puntuación FIM total  $\leq 36$  (paciente requiere máxima asistencia), FIM total 37-72 (paciente requiere mediana o mínima ayuda) y FIM 73-126 (paciente requiere vigilancia o es independiente).

### Lesión medular

*a. “American Spinal Injury Association scale” (ASIA).*

Esta escala (70) documenta de una forma precisa el deterioro neurológico que sufren los pacientes con LM. Permite analizar sus funciones motoras y sensitivas y clasifica la LM en completa (ASIA grado A) o incompleta (ASIA grados B-D).

*b. FIM (explicado anteriormente)*



### 3.4 OBTENCIÓN DE LA MUESTRA Y DE LOS DATOS

La selección de la muestra y la recogida de datos se hicieron a través de la creación de un aplicativo informático que permitió extraer del programa electrónico propio de la historia clínica del hospital las variables anteriormente comentadas (a excepción de la indicación terapéutica) por paciente ingresado. Toda esta información fue exportada a una hoja de cálculo tipo Excel.

#### 3.4.1 Depuración de los datos

Los datos se depuraron en la misma hoja de cálculo Excel y se organizaron según conveniencia. Esto permitió poder seleccionar aquellos pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, excluir los que no se ajustaban y eliminar las prescripciones farmacológicas duplicadas (por ejemplo, aquellas en las que el paciente llevaba prescrito un principio activo de forma fija y de forma condicional).

### 3.5 METODOLOGÍA DE TRABAJO

Se añadieron dos nuevas columnas a la hoja de cálculo Excel mencionada anteriormente. En la primera se registró la indicación de cada medicamento prescrito durante el ingreso y en la segunda se anotó si la indicación de cada uno de ellos coincidía con la de la ficha técnica de la AEMPS. En el supuesto que la indicación estuviera aprobada, se indicaba “Sí” para el medicamento en cuestión y si tal uso no constaba en la ficha técnica, se consideraba que era “off-label” y se marcaba “No”.

En cuanto a las indicaciones de los medicamentos de los pacientes, se realizó una revisión sistemática de la historia clínica de cada sujeto incluido en el estudio. En primer lugar se verificó si en el curso clínico constaba el motivo de prescripción de cada medicamento ya que el programa de prescripción electrónica del hospital solicita al médico que indique el motivo de prescripción de cualquier cambio en la medicación. Seguidamente, se consultaron el resto de fuentes de información disponibles:

- Informes de ingreso
- Informes de otros hospitales mediante la historia clínica compartida.
- Observaciones asociadas al fármaco prescrito en la prescripción electrónica del hospital
- Prescripción electrónica del paciente
- Resto de observaciones relevantes en el curso clínico

- Si aun así, quedaban dudas, se preguntaba directamente al médico responsable del paciente por el motivo de prescripción del medicamento en cuestión.

## 3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables recogidas en el Excel se volcaron y se trataron mediante el programa estadístico informático SPSS versión 16.0. Se hicieron los siguientes análisis:

### 3.6.1 Análisis univariado

El objetivo de este análisis fue la descripción de los sujetos del estudio según las variables demográficas, clínicas y los principios activos prescritos. Se han elaborado tablas de frecuencias que se han expresado en porcentaje. La edad y el tiempo desde la lesión se han informado como valores medios  $\pm$  valores máximos y mínimos entre paréntesis.

### 3.6.2 Análisis bivariado

Se hicieron tablas de contingencia con el objetivo de comparar la polimedicación con las variables demográficas y clínicas y la prescripción de los grupos ATC con las escalas de valoración funcional. Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado para las variables categóricas. Para las variables continuas, se utilizaron la prueba t de Student y ANOVA cuando se podía suponer una distribución normal y la U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis cuando no. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .



## **4. RESULTADOS**

## 4.1 DAÑO CEREBRAL ADQUIRIDO

### 4.1.1 Datos demográficos y clínicos

De los 70 pacientes ingresados en el hospital por DC el día del estudio, se tuvieron que excluir 2 sujetos porque no cumplían con los criterios de inclusión (uno había ingresado para tratamiento quirúrgico y otro para valoración). Se incluyeron entonces 68 pacientes con DC, 27 de los cuales fueron de causa traumática (DCT) y 41 de causa no traumática (DCNT). De estos últimos, 33 ingresaron por ictus, 4 por anoxia cerebral, 3 por tumor y 1 por encefalitis.

En la Tabla 1 figuran las características demográficas y clínicas de la muestra estratificada según causa de daño cerebral.

**Tabla 1. Datos demográficos y clínicos de la muestra de pacientes con DCT y DCNT.**

	DCT		DCNT	
<b>Edad</b>	42 (21-74)		49 (8-72)	
<b>Género</b>				
<b>Masculino</b>	18 (66,7%)		27 (65,9%)	
<b>Tiempo desde la lesión (meses)</b>	4,8 (1,4-9,2)		5,1 (0,6-38,1)	
<b>Valoración Funcional</b>	DRS	16,3 (7-27)	Barthel	25,6 (0-70)
	Glasgow	3 (3-11)	NIHSS	14,8 (2-29)
	RANCHO	4 (2-8)	FIM	51,2 (18-115)
	RANCHO 2-3	29,6% (8)	FIM ≤ 36	39% (16)
	RANCHO 4-5	48,2% (13)	FIM 37-72	39% (16)
	RANCHO 6-8	22,2% (6)	FIM 73-126	22% (9)

DCT: Daño Cerebral Traumático, DCNT: Daño Cerebral No Traumático, DRS: Escala de puntuación de la discapacidad - "Disability Rating Scale", FIM: Escala de Independencia Funcional, NIHSS: "National Institute of Health Stroke Scale", RANCHO: Escala Rancho Los Amigos

### 4.1.2 Grupos terapéuticos prescritos

En DCT, los grupos terapéuticos más prescritos fueron los antidepresivos (81,5%, n=22), sobretodo trazodona. También se prescribieron otros analgésicos y antipiréticos (77,8%, n=21), como paracetamol, antiepilépticos (74,1%, n=20), laxantes (59,3%, n=16), agentes antitrombóticos (55,6%, n=15), principalmente enoxaparina, fármacos contra la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico (55,6%, n=15) y antipsicóticos (48,1%, n=13). Cabe destacar que el 22,2% (n=6) de los pacientes tenían prescrito un beta-bloqueante (el 14,8% (n=4) recibían propranolol) y el 14,8%, (n=4) antivirales de acción directa (amantadina).

En DCNT, los grupos terapéuticos más prescritos fueron, los agentes antitrombóticos (80,5%, n=33), principalmente inhibidores de la agregación plaquetaria (48,8%, n= 20). Otros grupos terapéuticos prescritos fueron: otros analgésicos y antipiréticos (78%, n=32), como paracetamol y antidepresivos (75,6%, n=31), siendo los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) los más utilizados (46,3%, n= 19). También se utilizaron laxantes (75,6%, n=31), fármacos contra la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico (73,2%, n=30) y antiépilépticos (56,1%, n=23).

La Tabla 2 muestra la relación de todos los grupos terapéuticos y principios activos prescritos en DCT y DCNT.

**Tabla 2. Grupos terapéuticos y principios activos prescritos en DCT y DCNT.**

Grupo Terapéutico (ATC)	Principio activo	DCT		DCNT	
		N	%	N	%
Agentes estomatológicos (A01A)		4	14,8	3	7,3
	Hexetidina	4	14,8	2	4,9
	Nistatina	-		1	2,4
Agentes contra la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico (A02B)		15	55,6	30	73,2
	Esomeprazol	7	25,9	6	14,6
	Omeprazol	6	22,2	22	53,7
	Pantoprazol	-	-	1	2,4
	Ranitidina	3	11,1	1	2,4
Propulsivos (A03F)		1	3,7	2	4,9
	Domperidona	1	3,7	1	2,4
	Metoclopramida	-	-	1	2,4
Antieméticos y antinauseosos (A04A)	Ondansetrón	1	3,7	1	2,4
Laxantes (A06A)		16	59,3	31	75,6
	Citrato sódico	-	-	1	2,4
	Hidrógeno fosfato de disodio/Dihidrogenofosfato de sodio	1	3,7	3	7,3
	Glicerina	13	48,1	19	46,3
	Lactitol	1	3,7	1	2,4
	Lactulosa	2	7,4	2	4,9
	Macrogol 3350	-	-	1	2,4
	Magnesio, hidróxido	10	37	26	60,5
Insulinas y análogos (A10A)		1	3,7	3	7,3
	Insulina aspart	-	-	2	4,9
	Insulina detemir	-	-	1	2,4
	Insulina glargina	1	3,7	2	4,9

Antidiabéticos orales (A10B)		-	-	2	4,9
	Metformina	-	-	1	2,4
	Repaglinida	-	-	1	2,4
Vitamina B1, sola y en combinación (A11D)		-	-	2	4,9
	Tiamina	-	-	1	2,4
	Tiamina, Piridoxina, Cianocobalamina	-	-	1	2,4
Otros preparados de vitaminas, monofármacos (A11H)	Piridoxina	1	3,7	1	2,4
Potasio (A12B)	Potasio	1	3,7	3	7,3
Otros suplementos minerales (A12CA)	Sodio	2	7,4	1	2,4
Agentes antitrombóticos (B01A)		15	55,6	33	80,5
	Acenocumarol	-	-	2	4,9
	Ácido acetilsalicílico <sup>1</sup>	3	11,1	17	41,5
	Apixaban	-	-	1	2,4
	Clopidogrel <sup>1</sup>	-	-	1	2,4
	Enoxaparina	15	55,6	19	46,3
	Ticagrelor <sup>1</sup>	-	-	1	2,4
	Triflusal <sup>1</sup>	-	-	1	2,4
Preparados con hierro (B03A)	Hierro bivalente	-	-	4	9,8
Vitamina B12 y ácido fólico (B03B)		3	11,1	1	2,3
	Ácido fólico	2	7,4	1	2,3
	Cianocobalamina	1	3,7	-	-
Diuréticos de techo bajo: tiazidas (C03A)	Hidroclorotiazida	-	-	4	9,8
Terapia antivaricosa (C05B)	Heparinoides	1	3,7	2	4,9
Agentes beta-bloqueantes (C07A)		6	22,2	7	17,1
	Atenolol	1	3,7	1	2,4
	Bisoprolol	2	7,4	4	9,8
	Nevibolol	-	-	1	2,4
	Propranolol	4	14,8	1	2,4
Bloqueadores selectivos de los canales de calcio con efectos principalmente vasculares (C08C)	Amlodipino	2	7,4	8	19,5

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (C09A)		3	11,1	12	29,3
	Captoprilo	1	3,7	1	2,4
	Enalaprilo	2	7,4	11	26,8
	Ramiprilo	-	-	1	2,4
Antagonistas de la angiotensina II (C09C)	Losartan	-	-	2	4,9
Reductores del colesterol y los triglicéridos (C10A)		2	7,4	15	36,6
	Atorvastatina	2	7,4	11	26,8
	Simvastatina	-	-	4	9,8
Antifúngicos para uso tópico (D01A)	Ketoconazol	2	7,4	2	4,9
Emolientes y protectores (D02A)	Lanolina, óxido zinc	2	7,4	-	-
Corticoesteroides, monofármacos (D07A)		-	-	2	4,9
	Betametasona	-	-	1	2,4
	Hidrocortisona	-	-	1	2,4
Antisépticos y desinfectantes (D08A)	Clorhexidina	-	-	2	4,9
Otros productos de uso urológico, incluyendo antiespasmódicos (G04B)	Oxibutinina	2	7,4	-	-
Fármacos usados en la hiperplasia benigna de próstata (G04C)	Tamsulosina	1	3,7	-	-
Corticosteroides para uso sistémico, monofármacos (H02A)		2	7,4	2	4,9
	Fludrocortisona	1	3,7	-	-
	Hidrocortisona	-	-	1	2,4
	Metilprednisolona	1	3,7	1	2,4
	Prednisona	-	-	1	2,4
Preparados de hormona tiroidea (H03A)	Levotiroxina	2	7,4	2	4,9
Quinolonas antibacterianas (J01M)	Ciprofloxacino	-	-	3	7,3
Antivirales de acción directa (J05A)	Amantadina	4	14,8	-	-

Productos antiinflamatorios y antireumáticos no esteroideos (M01A)		3	11,1	9	22
	Dexketoprofeno	-	-	3	7,3
	Ibuprofeno	3	11,1	6	14,6
Agentes relajantes musculares de acción central (M03B)		3	11,1	7	17,1
	Baclofeno	3	11,1	7	17,1
	Tizanidina	-	-	1	2,4
Opioides (N02A)	Tramadol	3	11,1	1	2,4
Otros analgésicos y antipiréticos (N02B)		21	77,8	32	78
	Metamizol	1	3,7	2	4,9
	Paracetamol	20	74,1	32	78
Antiepilépticos (N03A)		20	74,1	23	56,1
	Clonazepam	13	48,1	9	22
	Gabapentina	5	18,5	9	22
	Lacosamida	-	-	2	4,9
	Lamotrigina	1	3,7	-	-
	Levetiracetam	5	18,5	10	24,4
	Perampanel	1	3,7	-	-
	Pregabalina	1	3,7	2	4,9
	Topiramato	1	3,7	-	-
	Valproato	12	44,4	4	9,8
Agentes dopaminérgicos (N04B)		1	3,7	1	2,4
	Bromocriptina	1	3,7	-	-
	Levodopa/carbidopa	-	-	1	2,4
Antipsicóticos (N05A)		13	48,1	10	24,4
	Litio	1	3,7	-	-
	Olanzapina	1	3,7	5	12,2
	Quetiapina	7	25,9	3	7,3
	Risperidona	8	29,6	3	7,3
Ansiolíticos (N05B)		2	7,4	11	26,8
	Diazepam	1	3,7	1	2,4
	Clorazepato dipotásico	1	3,7	5	12,2
	Lorazepam	-	-	5	12,2
Hipnóticos (N05C)		-	-	3	7,3
	Lormetazepam	-	-	2	4,9
	Melatonina	-	-	1	2,4
Antidepresivos (N06A)		22	81,5	31	75,6
	Citalopram <sup>2</sup>	5	18,5	6	14,6
	Duloxetina	-	-	3	7,3
	Escitalopram <sup>2</sup>	-	-	2	4,9
	Fluoxetina <sup>2</sup>	1	3,7	5	12,2



	Fluvoxamina <sup>2</sup>	-	-	1	2,4
	Mirtazapina	1	3,7	4	9,8
	Paroxetina <sup>2</sup>	4	14,8	4	9,8
	Sertralina <sup>2</sup>	-	-	1	2,4
	Trazodona	17	63	13	31,7
	Venlafaxina	1	3,7	5	12,2
Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso (N07X)	Tetrabenazina	1	3,7	1	2,4
Antisépticos bucales (R02A)	Bacitracina/lisozima/papaina	-	-	1	2,4
Adrenérgicos, inhalatorios (R03A)	Salbutamol	3	11,1	-	-
Otros agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias, inhalatorios (R03B)		2	7,4	2	4,9
	Budesonida	-	-	1	2,4
	Ipratropio, bromuro	2	7,4	2	4,9
Expectorantes, excluyendo combinaciones con supresores de la tos (R05C)	Acetilcisteína	3	11,1	2	4,9
Antihistamínicos para uso sistémico (R06A)		-	-	3	7,3
	Cetirizina	-	-	1	2,4
	Dimenhidrinato	-	-	2	4,9
Análogos de prostaglandinas (S01EE)	Latanoprost	1	3,7	-	-
Otros oftalmológicos (S01X)		3	11,1	1	2,4
	Carbómero	2	7,4		
	Carmelosa	2	7,4	1	2,4
Otros*		13		27	

ATC: Grupo terapéutico según la clasificación Terapéutica, Anatómica y Química, DCNT: Daño Cerebral No Traumático, DCT: Daño Cerebral Traumático.

<sup>1</sup>Inhibidores de la agregación plaquetaria. <sup>2</sup>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

\*Se incluyen grupos terapéuticos poco frecuentes y que han sido prescritos en una de las patologías.

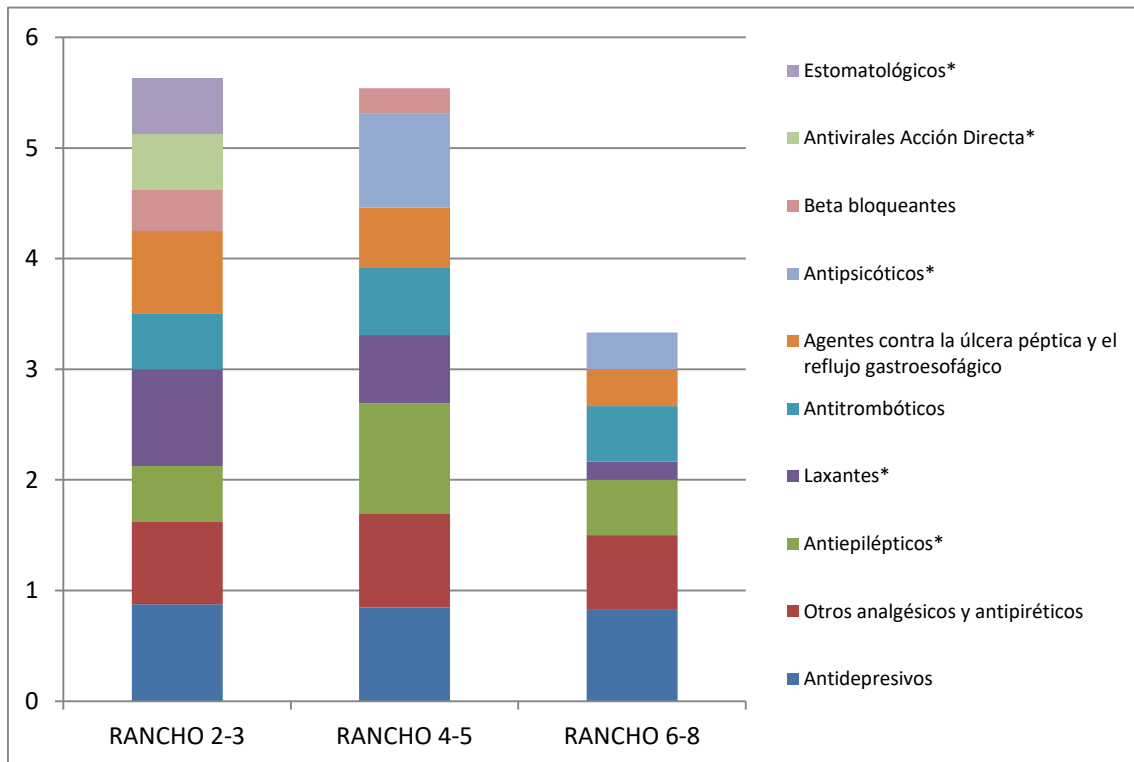
### 4.1.3 Relación entre los grupos terapéuticos prescritos y escalas de valoración funcional

La prescripción de los distintos grupos terapéuticos en DCT y en DCNT se correlacionó con la escala RANCHO Los Amigos y con la escala FIM al ingreso, respectivamente.

#### Daño cerebral traumático

Cuando se analizó la prescripción de los grupos terapéuticos en función de la escala RANCHO en los pacientes con DCT, se observó que la tasa de prescripción de los grupos terapéuticos más utilizados era mayor en los pacientes con valores de RANCHO más bajos, es decir con mayor deterioro cognitivo (Gráfica 1). Además, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de RANCHO para los antiepilépticos ( $p = 0,012$ ), antipsicóticos ( $p = 0,001$ ), agentes estomatológicos ( $p = 0,004$ ), antivirales de acción directa ( $p = 0,004$ ) y laxantes ( $p = 0,028$ ). El uso de antiepilépticos y antipsicóticos fue mayor en el grupo de pacientes con puntuaciones 4-5 en la escala RANCHO. A 4 pacientes con puntuaciones 2-3 en la escala RANCHO se les prescribieron agentes estomatológicos (hexetidina) y antivirales de acción directa (amantadina). Y la tasa de uso de laxantes disminuyó cuando aumentó la puntuación de la escala RANCHO.

**Gráfica 1. Prescripción de los grupos terapéuticos más utilizados según la escala RANCHO.**

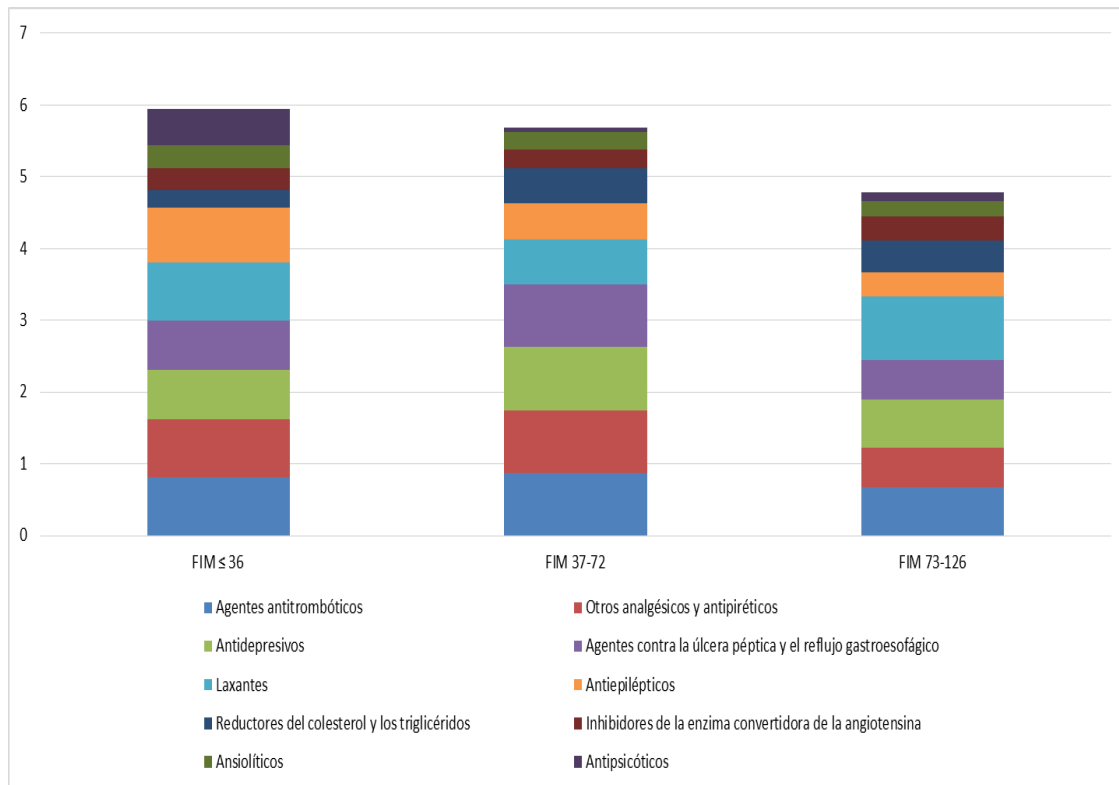


\*Grupos terapéuticos con diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de RANCHO.

### Daño cerebral no traumático

En DCNT, se observó que la tasa de prescripción de los grupos terapéuticos más utilizados era mayor en los pacientes con valores de FIM  $\leq 72$ , es decir en aquellos que precisaban asistencia para realizar actividades de la vida diaria (Gráfica 2). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de FIM para ningún grupo terapéutico.

**Gráfica 2. Prescripción de los grupos terapéuticos más utilizados según la escala FIM.**



#### 4.1.4 Polimedicación

##### Daño cerebral traumático

En DCT, se prescribieron un total de 249 principios activos. La media de principios activos prescritos por paciente fue de 9,2 (rango: 2-17). El 77,7% (n= 21) de los pacientes llevaban prescritos  $\geq 6$  fármacos y se consideraron polimedificados.

El sexo, la edad, el tiempo desde la lesión y todas las escalas funcionales se correlacionaron con la prescripción de  $\geq 6$  principios activos. La escala DRS y la escala Glasgow mostraron una correlación estadísticamente significativa ( $p = 0,030$  y  $p = 0,027$ , respectivamente). La media de DRS fue mayor en el grupo de pacientes que utilizaba  $\geq 6$  fármacos (17,5 *versus* 12,2) y la media de la escala Glasgow fue menor en el grupo de pacientes polimedificados (4 *versus* 6,2) (Tabla 3).

**Tabla 3. Datos demográficos y clínicos de la muestra de pacientes con DCT estratificada según si eran polimedificados o no.**

DCT	< 6 principios activos (n = 6)	$\geq 6$ principios activos (n = 21)
<b>Edad*</b>	43	42
<b>Género</b>		
Masculino	3	15
Femenino	3	6
<b>Tiempo desde la lesión (meses)*</b>	3,5	5,2
<b>DRS*</b>	12,1	17,4
<b>Glasgow*</b>	6,2	4
<b>RANCHO</b>		
RANCHO 2-3	1	7
RANCHO 4-5	2	11
RANCHO 6-8	3	3

DCT: Daño Cerebral Traumático, DRS: Escala de puntuación de la discapacidad - "Disability Rating Scale", RANCHO: Escala Rancho Los Amigos

\* Valor expresado como media.

### Daño cerebral no traumático

En los pacientes con DCNT, se utilizaron un total de 410 principios activos. La media de principios activos prescritos por paciente fue de 9,9 (rango: 2-20). El 92,5% (n= 38) de los pacientes se consideraron polimedicados (Tabla 4).

La edad mostró una correlación estadísticamente significativa ( $p = 0,017$ ). La media de edad fue mayor en el grupo de pacientes polimedicados (50 *versus* 32 años).

**Tabla 4. Datos demográficos y clínicos de la muestra de pacientes con DCNT estratificada según si eran polimedicados o no.**

DCNT	< 6 principios activos (n = 4)	≥ 6 principios activos (n = 37)
<b>Edad*</b>	32	50
<b>Género</b>		
Masculino	2	25
Femenino	2	12
<b>Tiempo desde la lesión (meses)*</b>	5	5,1
<b>FIM</b>		
FIM ≤36	2	14
FIM 36-72	1	15
FIM ≥73-126	1	8
<b>NIHSS*</b>	14	14,9
<b>Barthel*</b>	11,7	26,8

DCNT: Daño Cerebral No Traumático, FIM: Escala de Independencia Funcional, NIHSS: "National Institute of Health Stroke Scale".

\* Valor expresado como media.

#### 4.1.5 Prescripción “off-label”

El 29.6% (n = 195) de todos los medicamentos prescritos en DC fueron “off-label” (el 37,3% (n = 93) en DCT y el 24.9% (n = 102) en DCNT) (Tabla 5).

Tabla 5. Prescripción “off-label” en pacientes con DCT y DCNT.

Grupo terapéutico (ATC)	Medicamento	Uso “off-label”	DCT		DCNT	
			N	%	N	%
Agentes contra la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico (A02B)	Esomeprazol	Profilaxis de enfermedad gastroesofágica sin factores predisponentes	5	71%	5	83%
	Omeprazol		4	67%	14	61%
	Pantoprazol		-	-	1	100%
	Ranitidina		3	100%	1	100%
Antieméticos y antinauseosos (A04A)	Ondansetron	Vómitos (no inducidos por quimioterapia, ni postoperatorios)	1	100%	1	100%
Agentes antitrombóticos (B01A)	Ácido acetilsalicílico	Vasculopatía crónica	1	33,3 %	-	-
Otros preparados para el corazón (C01E)	Ivabradina	Prevención secundaria de evento CV	-	-	1	100%
Diuréticos de techo alto (C03C)	Furosemida	Edema	-	-	1	100%
Agentes beta-bloqueantes (C07A)	Bisoprolol	Prevención secundaria de evento CV	-	-	2	50%
Inhibidores de la ECA (C09A)	Enalapril	Prevención secundaria de evento CV	-	-	1	8%
Reductores del colesterol y los triglicéridos (C10A)	Atorvastatina	Prevención secundaria de evento CV	2	100%	9	82%
Otros productos de uso urológico, incluyendo antiespasmódicos (G04B)	Oxibutinina	Sialorrea	1	50%	-	-
Fármacos usados en la hiperplasia benigna de próstata (G04C)	Tamsulosina	Vejiga neurógena	1	100%	-	-
Corticosteroides para uso sistémico, monofármacos (H02A)	Fludrocortisona	Hiponatremia	1	100%	-	-
Antivirales de acción directa (J05A)	Amantadina	Estimulante del SNC	4	100%	-	-
Antiepilépticos (N03A)	Clonazepam	Trastorno conductual	7	50%	4	45%
		Insomnio	3	22%	3	33%
		Ansiedad	2	14%	1	11%
	Gabapentina	Agitación (HSP)	1	7%	-	-
		Trastorno conductual	2	40%	-	-
		Dolor neuropático central	1	20%	8	89%
	Levetiracetam	Insomnio	-	-	1	11%
		Profilaxis de crisis comiciales	2	40%	4	40%
		Trastorno conductual	1	20%	-	-
		Trastorno conductual	1	100%	-	-
Valproato	Trastorno conductual	9	75%	1	25%	



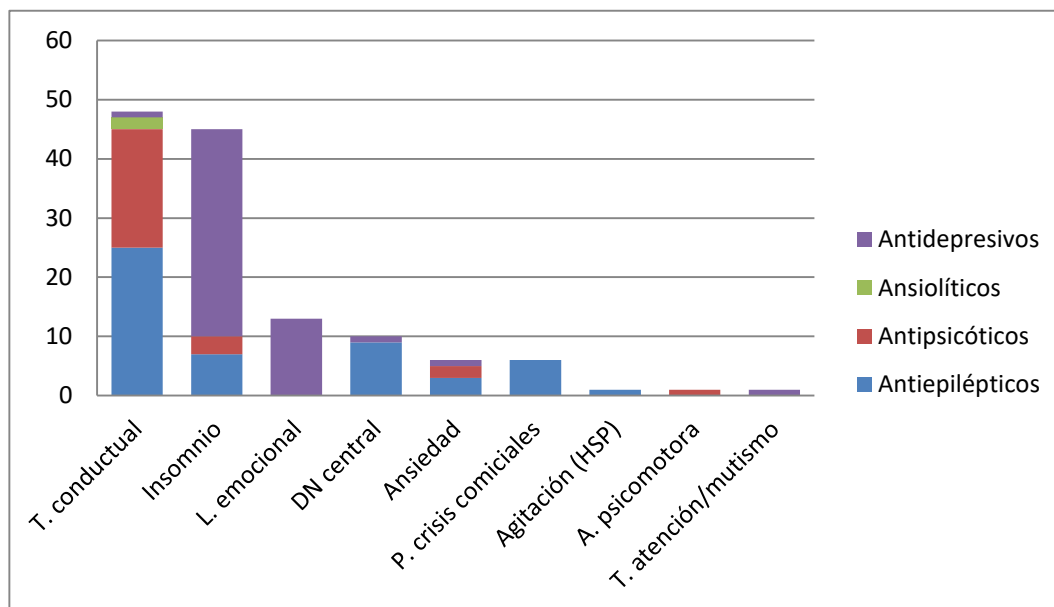
Agentes dopaminérgicos (N04B)	Levodopa/carbidopa	Trastorno de la atención	-	-	1	100%
Antipsicóticos (N05A)	Olanzapina	Trastorno conductual	1	100%	3	60%
		Insomnio	-	-	1	20%
		Agitación psicomotora	-	-	1	20%
	Quetiapina	Trastorno conductual	5	72%	1	33%
		Insomnio	-	-	2	67%
		Ansiedad	1	14%	-	-
	Risperidona	Trastorno conductual	8	100%	2	67%
		Ansiedad	-	-	1	33%
Ansiolíticos (N05B)	Clorazepato potásico	Trastorno conductual	-	-	1	20%
	Diazepam	Trastorno conductual	1	100%	-	-
Antidepresivos (N06A)	Citalopram	Labilidad emocional	5	100%	3	50%
		Ansiedad (estrés postraumático)	-	-	1	17%
	Duloxetina	Dolor neuropático central	-	-	1	33%
	Escitalopram	Labilidad emocional	-	-	1	50%
	Fluoxetina	Labilidad emocional	1	100%	2	40%
	Mirtazapina	Insomnio	1	100%	4	100%
	Paroxetina	Trastorno conductual	-	-	1	25%
	Trazodona	Insomnio	17	100%	13	100%
	Venlafaxina	Labilidad emocional	-	-	1	20%
			Trastorno de la atención/mutismo	-	-	1
Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso (N07X)	Tetrabenazina	Parkinsonismo	1	100%	-	-
		Agitación psicomotora	-	-	1	100%
Antisépticos bucales (R02A)	Bacitracina/lisozima/papaina	Odinofagia	-	-	1	100%
Antihistamínicos para uso sistémico (R06A)	Dimenhidrinato	Vértigo no asociado a cinetosis	-	-	1	100%

ATC: Grupo terapéutico según la clasificación Terapéutica, Anatómica y Química, CV: cardiovascular, DCNT: Daño Cerebral No Traumático, DCT: Daño Cerebral Traumático. ECA: Enzima Convertidora de la Angiotensina, HSP: Hiperactividad Simpática Paroxística, SNC: Sistema Nervioso Central

El 68,7% (n=134) de todos los medicamentos prescritos como “off-label” fueron del grupo terapéutico del Sistema Nervioso (N). Dentro de este grupo, el trastorno conductual (35,8%, n= 48) fue la indicación “off-label” más frecuente y se manejó principalmente con antiepilépticos (sobre todo valproato y clonazepam) y antipsicóticos atípicos. El insomnio (33,6%, n= 45) y la labilidad emocional (9,7%, n=13), que fueron tratados mayormente con antidepresivos, fueron las siguientes indicaciones “off-label” más habituales. En concreto, el insomnio se manejó con trazodona y mirtazapina y la labilidad emocional con ISRS. A

continuación, destaca el dolor neuropático de origen central (7,5%, n=10) y la profilaxis de crisis comiciales (4,5%, n=6). Estas indicaciones se abordaron con antiepilépticos; gabapentina y levetiracetam respectivamente. Y la ansiedad (4,5%, n = 6), se trató con antiepilépticos y antipsicóticos.

**Gráfica 3. Indicaciones “off-label” de los grupos terapéuticos del sistema nervioso más prescritos en DCT y en DCNT.**



El 17,9 % (n = 35) de todos los medicamentos “off-label” fueron del grupo terapéutico del Tracto Alimentario y Metabolismo (A). En relación con los agentes para tratar la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico, más de la mitad de las prescripciones fueron para la profilaxis de enfermedad gastroesofágica en pacientes sin factores predisponentes (historia previa de úlcera gástrica y/o duodenal y/o asociada al tratamiento con AINEs en pacientes de riesgo\*, erradicación *Helicobacter pylori*, esofagitis por reflujo, enfermedad por reflujo gastroesofágico o síndrome de Zollinger Ellison) para complicaciones gastrointestinales.

\*Paciente de riesgo: edad  $\geq$  60 años, consumo de alcohol o tabaco, historia de dispepsia, úlcera péptica o infección por *Helicobacter pylori*, uso de dosis altas de AINEs, terapia múltiple con AINEs, ácido acetilsalicílico, corticosteroides, anticoagulantes orales o desorden crónico debilitante como una enfermedad CV (71).

En DCT se debe considerar el uso “off-label” de amantadina como estimulante del sistema nervioso central en todos los pacientes que se prescribió y la utilización de tamsulosina en vejiga neurógena. Y en pacientes con DCNT, se debe tener en cuenta el uso de la terapia cardíaca en prevención secundaria de eventos cardiovasculares (CV). En concreto, el 82% (n = 9) de todas las prescripciones de atorvastatina fueron “off-label”.

Además, algunos de los medicamentos prescritos se utilizaron a propósito de sus efectos adversos farmacológicos. El clonazepam, que es una benzodiazepina catalogada dentro del grupo de los antiepilépticos, se utilizó en ambas patologías para tratar el insomnio y la ansiedad debido a sus efectos sedantes y ansiolíticos. Se prescribió oxibutinina en un paciente con DCT con sialorrea por su efecto anticolinérgico. Y la fludrocortisona que induce la retención de sodio, se administró en un paciente para tratar la hiponatremia, que es una anomalía común en los pacientes con DCT.

## 4.2. LESIÓN MEDULAR

### 4.2.1. Datos demográficos y clínicos

De los 45 pacientes ingresados en el hospital por LM, se excluyeron 8 sujetos del estudio porque no cumplían con los criterios de inclusión (6 habían ingresado para tratamiento quirúrgico y 2 por complicaciones). En total se incluyeron 37 pacientes.

En la Tabla 6 figuran las características demográficas y clínicas de la muestra.

**Tabla 6. Datos demográficos y clínicos de la muestra de pacientes con LM.**

<b>Edad*</b>			47 (3-82)
<b>Género</b>			27 (73%)
<b>Masculino</b>			
<b>Tiempo desde la lesión (meses)*</b>			4,8 (1,1-17,5)
<b>Valoración Funcional</b>	<b>ASIA</b>	<b>Nivel neurológico:</b> Paraplegia Tetraplegia	17 (45,9%) 20 (54,1%)
		<b>Categoría:</b> A B C D	9 (24,3%) 6 (16,2%) 14 (37,8%) 8 (21,6%)
	<b>FIM</b>	<b>Puntuación media</b> FIM ≤36 FIM 36-72 FIM ≥73-126	69,1 (18-117) 3 (8,1%) 19 (51,4%) 15 (40,5%)

ASIA: American Spinal Injury Association Impairment Scale, FIM: Escala de Independencia Funcional.

\*Valores expresados como media con valores mínimos y máximos entre paréntesis.

### 4.2.2. Grupos terapéuticos prescritos

En los pacientes con LM, el grupo terapéutico más prescrito fue el de otros analgésicos y antipiréticos (86,5%, n=32). También se utilizaron ampliamente laxantes (78,4%, n = 29), antiepilépticos (64,9%, n = 24), antidepresivos (59,5%, n =22), ansiolíticos (51,4%, n = 19), AINEs (48,6%, n = 18) y fármacos contra la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico (48,6%, n = 18).

La Tabla 7 muestra la relación de todos los grupos terapéuticos y principios activos prescritos en LM.

**Tabla 7. Grupos terapéuticos y principios activos prescritos en LM.**

Grupo Terapéutico (ATC)	Principio activo	N	%
Otros agentes contra padecimientos funcionales del estómago (A03A)	Simeticona	2	5,4
Agentes contra la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico (A02B)		18	48,6
	Omeprazol	17	45,9
	Ranitidina	1	2,7
Propulsivos (A03F)	Domperidona	2	5,4
Laxantes (A06A)		29	78,4
	Bisacodilo	9	24,3
	Citrato sódico	4	10,8
	Glicerina	23	62,2
	Lactitol	6	16,2
	Lactulosa	4	10,8
	Macrogol	2	5,4
	Sena, glucósidos	1	2,7
Antidiabéticos orales (A10B)		4	10,8
	Gliclazida	1	2,7
	Metformina	3	8,1
Agentes antitrombóticos (B01A)		16	43,2
	Acenocumarol	2	5,4
	Ácido acetilsalicílico	2	5,4
	Enoxaparina	13	35,1
Preparados con hierro (B03A)	Hierro bivalente	4	10,8
Diuréticos de techo bajo: tiazidas (C03A)	Hidroclorotiazida	2	5,4
Agentes de uso tópico para el tratamiento de hemorroides y fisuras anales (C05A)	Hidrocortisona	2	5,4

## 4. RESULTADOS

Agentes beta-bloqueantes (C07A)		2	5,4
	Atenolol	1	2,7
	Bisoprolol	1	2,7
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (C09A)	Enalapril	4	10,8
Antagonistas de la angiotensina II (C09C)		2	5,4
	Losartan	1	2,7
	Valsartan	1	2,7
Reductores del colesterol y los triglicéridos (C10A)		3	8,1
	Fenofibrato	2	5,4
	Simvastatina	2	5,4
Antifúngicos para uso tópico (D01A)		4	10,8
	Ketoconazol	4	10,8
	Tioconazol	1	2,7
Emolientes y protectores (D02A)	Lanolina, óxido zinc	4	10,8
Corticosteroides, monofármacos (D07A)		4	10,8
	Betametasona	2	5,4
	Hidrocortisona	2	5,4
Otros productos de uso urológico, incluyendo antiespasmódicos (G04B)		3	8,1
	Oxibutinina	2	5,4
	Tolterodina	1	2,7
Fármacos usados en la hiperplasia benigna de próstata (G04C)		3	8,1
	Dutasterida	1	2,7
	Tamsulosina	3	8,1
Corticosteroides para uso sistémico, monofármacos (H02A)	Fludrocortisona	2	5,4
Preparados de hormona tiroidea (H03A)	Levotiroxina	3	8,1
Antibacterianos betalactámicos, penicilinas (J01C)	Amoxicilina	2	5,4
Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas (J01F)	Azitromicina	2	5,4
Quinolonas antibacterianas (J01M)	Ciprofloxacino	3	8,1

## 4. RESULTADOS

Otros antibacterianos (J01X)		2	5,4
	Colistimetato de sodio	1	2,7
	Fosfomicina	1	2,7
Productos antiinflamatorios y antireumáticos no esteroideos (M01A)		18	48,6
	Dexketoprofeno	2	5,4
	Diclofenaco	2	4,4
	Ibuprofeno	15	40,5
Agentes relajantes musculares de acción central (M03B)		13	35,1
	Baclofeno	13	35,1
	Tizanidina	4	10,8
Opioides (N02A)		8	21,6
	Hidromorfona	1	2,7
	Morfina	1	2,7
	Tramadol	8	21,6
Otros analgésicos y antipiréticos (N02B)		32	86,5
	Paracetamol	32	86,5
	Metamizol	4	10,8
Antiepilépticos (N03A)		24	64,9
	Clonazepam	9	24,3
	Gabapentina	15	40,5
	Levetiracetam	1	2,7
	Pregabalina	8	21,6
Antipsicóticos (N05A)		5	13,5
	Clozapina	1	2,7
	Haloperidol	1	2,7
	Litio	1	2,7
	Paliperidona	1	2,7
	Quetiapina	2	
	Risperidona	1	
Antidepresivos (N06A)		22	59,5
	Amitriptilina	3	8,1
	Citalopram	4	10,8
	Duloxetina	4	10,8
	Escitalopram	2	5,4
	Fluoxetina	2	5,4
	Mirtazapina	3	8,1
	Sertralina	2	5,4
	Trazodona	5	13,5
	Venlafaxina	1	2,7
Ansiolíticos (N05B)		19	51,4
	Bromazepam	1	2,7
	Clorazepato potásico	1	2,7
	Diazepam	3	8,1
	Lorazepam	16	43,2
Hipnóticos y sedantes (N05C)		5	13,5
	Lormetazepam	4	10,8
	Melatonina	1	2,7

Antisépticos bucales (R02A)		3	8,1
	Hidrocortisona/tirotricina/Lidocaina/Enoxolona/decaualinio	1	2,7
	Bacitracina/lisozima/papaina	2	5,4
Adrenérgicos, inhalatorios (R03A)	Salbutamol	2	5,4
Adrenérgicos sistémicos (R03C)	Efedrina	7	18,9
Expectorantes, excluyendo combinaciones con supresores de la tos (R05C)	Acetilcisteína	3	8,1
Otros oftalmológicos (S01X)		3	8,1
	Carbómero	1	2,7
	Carmelosa	3	8,1
Otros*		26	

ATC: Grupo terapéutico según la clasificación Terapéutica, Anatómica y Química, LM: Lesión Medular.

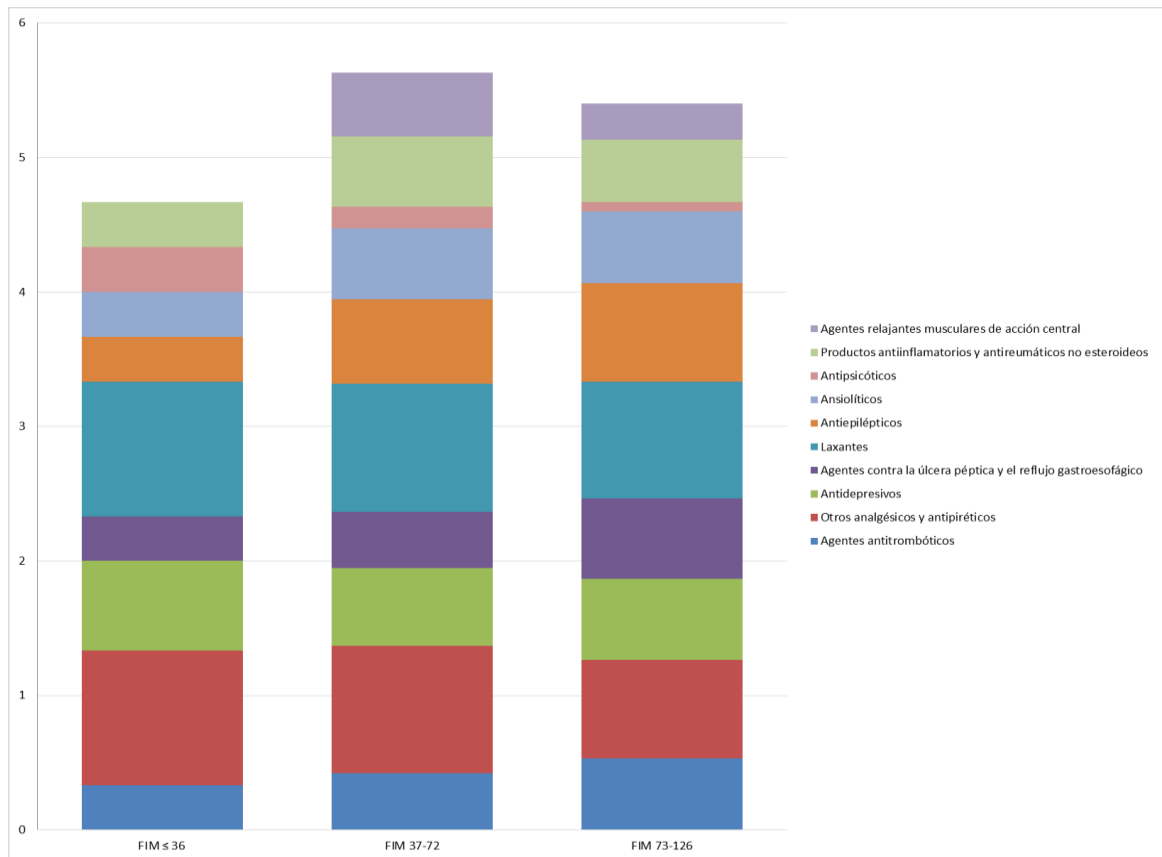
\*Se incluyen aquellos grupos terapéuticos que presentan una N = 1.

#### 4.2.3. Relación entre los grupos terapéuticos prescritos y escalas de valoración funcional

La prescripción de los distintos grupos terapéuticos en LM se correlacionó con la escala FIM al ingreso. Se observó que la tasa de prescripción de los grupos terapéuticos más utilizados era mayor en los pacientes con valores de FIM intermedios, es decir en los que necesitaban mediana o mínima ayuda para realizar las actividades de la vida diaria (Gráfica 4). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de FIM para ningún grupo terapéutico.



Gráfica 4. Prescripción de los grupos terapéuticos más utilizados según la escala FIM.



#### 4.2.4. Polimedición

En LM, se prescribieron un total de 380 principios activos. La media de principios activos prescritos por paciente fue de 10,3 (rango: 2-22). El 83,8% (n= 31) de los pacientes llevaban prescritos  $\geq 6$  fármacos y se consideraron polimedificados. El sexo, la edad, el tiempo desde la lesión y la escala FIM se correlacionaron con la prescripción de  $\geq 6$  principios activos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 8).

**Tabla 8. Datos demográficos y clínicos de la muestra de pacientes con LM estratificada según si eran polimedificados o no.**

LM	< 6 principios activos (n = 6)	$\geq 6$ principios activos (n = 31)
<b>Edad*</b>	47	47
<b>Género</b>		
Masculino	6	21
Femenino	0	10
<b>Tiempo desde la lesión (meses)*</b>	24,7	17,9
<b>FIM</b>		
FIM $\leq 36$	0	3
FIM 36-72	3	16
FIM $\geq 73-126$	3	12

FIM: Escala de Independencia Funcional, LM: lesión medular.

\* Valor expresado como media.

#### 4.2.5. Prescripción “off-label”

El 17,9% (n =68) de los medicamentos prescritos en pacientes con LM fueron “off-label” (Tabla 9).

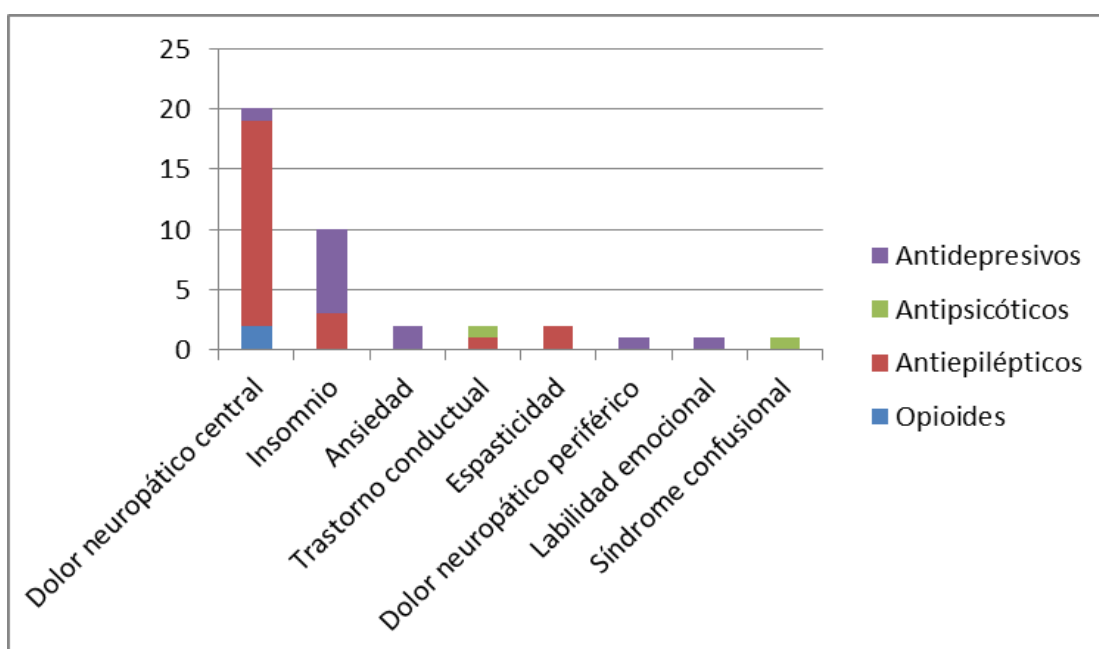
Tabla 9. Prescripción “off-label” en pacientes con LM.

Grupo terapéutico (ATC)	Medicamento	Uso “off-label”	N	%
Agentes contra la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico (A02B)	Omeprazol	Profilaxis de enfermedad gastroesofágica sin factores predisponentes	9	52.9%
Propulsivos (A03F)	Domperidona	Malestar gastrointestinal	1	50%
Agentes antitrombóticos (B01A)	Ácido acetilsalicílico	Isquemia medular	1	50%
		Profilaxis enfermedad tromboembólica	1	50%
Antifúngicos para uso tópico (D01A)	Ketoconazol	Eczema	1	50%
Fármacos usados en la hiperplasia benigna de próstata (G04C)	Tamsulosina	Vejiga neurógena	1	33%
Corticosteroides para uso sistémico, monofármacos (H02A)	Fludrocortisona	Hipotensión ortostática	2	100%
Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas (J01F)	Azitromicina	Profilaxis infección respiratoria	2	100%
Quinolonas antibacterianas (J01M)	Ciprofloxacino	Profilaxis infección urinaria	1	33%
Otros antibacterianos (J01X)	Fosfomicina	Profilaxis infección urinaria	1	100%
Opioides (N02A)	Hydromorfona	Dolor neuropático central	1	100%
	Morfina	Dolor neuropático central	1	100%
Antiepilépticos (N03A)	Clonazepam	Insomnio	3	34%
		Espasticidad	2	22%
		Dolor neuropático central	2	22%
		Trastorno conductual	1	11%
	Gabapentina	Dolor neuropático central	15	100%
Antipsicóticos (N05A)	Quetiapina	Trastorno conductual	1	50%
		Delirio	1	50%
Antidepresivos (N06A)	Citalopram	Labilidad emocional	1	25%
	Trazodona	Insomnio	5	100%
	Mirtazapina	Insomnio	2	67%
		Ansiedad	1	33%
	Duloxetina	Dolor neuropático central	1	25%
		Dolor neuropático periférico	1	25%
	Venlafaxina	Ansiedad (estrés postraumático)	1	100%
Preparados para la gola (R03B)	Bacitracina/lisozima /papaina	Odinofagia	1	50%
		Tos seca	1	50%
Adrenérgicos sistémicos (R03C)	Efedrina	Hipotensión ortostática	7	100%

ATC: Grupo terapéutico según la clasificación Terapéutica, Anatómica y Química.

El 57,3% (n = 39) de todos los medicamentos prescritos como “off-label” fueron del grupo terapéutico del Sistema Nervioso (N). Dentro de este grupo terapéutico, el dolor neuropático central (51,3%, n = 20) fue la indicación “off-label” más frecuente y se trató mayormente con gabapentina como antiepiléptico. El insomnio fue la segunda indicación “off-label” más común (25,6%, n = 10) y se abordó principalmente con antidepresivos (trazodona y mirtazapina). A continuación, destaca la ansiedad (5,1%, n =2), el trastorno conductual (5,1%, n =2), y la espasticidad (5,1%, n =2). Estas indicaciones “off-label” se manejaron con antidepresivos, antipsicóticos y antiepilépticos, respectivamente.

**Gráfica 4. Indicaciones “off-label” de los grupos terapéuticos del sistema nervioso en LM.**



El 14,7% (n = 10) de todos los medicamentos prescritos como “off-label” fueron del grupo terapéutico del Tracto Alimentario y Metabolismo (A). Más de la mitad de las prescripciones de agentes para tratar la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico se utilizaron como profilaxis en pacientes que no presentaban factores predisponentes de complicaciones intestinales.

En estos pacientes se debe tener en cuenta la prescripción de antibióticos como profilaxis de infecciones respiratorias y urinarias, las cuales son bastante frecuentes en LM y también el uso de tamsulosina para manejar la vejiga neurógena.

Asimismo, algunos medicamentos se prescribieron por sus efectos adversos farmacológicos. Clonazepam, se utilizó para tratar el insomnio debido a sus efectos sedantes.

Fludrocortisona y efedrina se utilizaron para la hipotensión ortostática ya que inducen hipertensión.



## **5. DISCUSIÓN**

## 5.1 DAÑO CEREBRAL ADQUIRIDO

### 5.1.1. Polimedicación

En este estudio, se definió la polimedicación como la prescripción de 6 o más fármacos en base a lo descrito en otros trabajos con poblaciones similares (10, 72). En este sentido, se constató que los pacientes que habían sufrido un daño cerebral de origen traumático o no traumático tenían prescritos un elevado número de medicamentos. La mayoría de los pacientes que se incluyeron (85.2%) fueron polimedificados, es decir llevaban  $\geq 6$  fármacos. La media de principios activos prescritos en pacientes con DCT fue de 9,2 y en DCNT fue de 9,9. Estudios anteriores confirman que la polimedicación es común en los pacientes con DC. Un estudio italiano reportó que el 80.1% de los pacientes con DC que se encontraban en la fase subaguda de su proceso de rehabilitación eran polimedificados (10).

En este trabajo, la polimedicación se asoció directamente con la escala DRS e inversamente con la escala media de Glasgow en pacientes con DCT. Una puntuación elevada en la escala DRS se relaciona con un mayor grado de discapacidad y una puntuación baja en la escala de Coma de Glasgow implica un menor nivel de consciencia. La polimedicación se relacionó entonces con pacientes con una importante dependencia funcional. Un trabajo italiano, reportó que la polimedicación (definida también como el uso de  $\geq 6$  fármacos) estaba asociada inversamente con la escala RANCHO (a mayor deterioro cognitivo, más polimedicación) (Cosano).

En los pacientes con DCNT, la polimedicación se correlacionó directamente con la edad. A medida que el paciente tenía más edad, llevaba más fármacos prescritos. Tal y como se ha comentado, el envejecimiento se asocia a la aparición de enfermedades crónicas y el ictus es una de ellas. Una revisión bastante actual reportó que la prevalencia de polimedicación de los pacientes con ictus era elevada (65-85%) (Lum).

### 5.1.2. Grupos terapéuticos prescritos en DCT

Los grupos terapéuticos más prescritos en los pacientes con DCT fueron los antidepressivos (81,5%,  $n = 22$ ). También se prescribieron de forma frecuente otros analgésicos y antipiréticos como paracetamol, para tratar el dolor, antiepilépticos, laxantes, agentes antitrombóticos, como enoxaparina, y fármacos contra la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico. Además cabe destacar el uso de propranolol en el manejo del tratamiento sintomático de la hiperactividad simpática paroxística y amantadina como estimulante del SNC.

Un estudio norteamericano llevado a cabo en pacientes con DCT, puso de manifiesto que la prescripción de medicación psicotrópica era muy frecuente en este colectivo. De hecho, reportó que el 95% de los pacientes tenían prescrito al menos un fármaco psicotrópico. Los más frecuentemente administrados fueron los opioides (72%), los antidepresivos (67%) y los antiepilépticos (47%) (73). Del mismo modo, un estudio italiano de pacientes con daño cerebral adquirido manifestó que el 84.1% de ellos tenía prescrito al menos un fármaco psicotrópico, siendo los antiepilépticos y los antidepresivos los más utilizados (10). En este trabajo, los antidepresivos y los antiepilépticos han sido también los más frecuentemente prescritos. Todos estos resultados sugieren la fuerte necesidad de tratar los trastornos neuroconductuales de estos pacientes ya que son los problemas más debilitantes en su proceso de recuperación (10, 74).

En este trabajo, alrededor de la mitad de los pacientes tenían prescrito enoxaparina para profilaxis de TVP. Esta prevalencia es similar a la descrita en un estudio relativamente frecuente en pacientes con DC, que fue del 50% aproximadamente (75). A pesar de ello, no existe consenso en cuanto a la profilaxis de la TVP durante el proceso de rehabilitación aguda de los pacientes con daño cerebral adquirido (10). En el estudio acabado de mencionar, la profilaxis de la TVP durante la rehabilitación de pacientes con DC fue segura a pesar de no mostrar de forma concluyente una reducción de su aparición (75).

Tal y como se ha comentado en la introducción, los signos y síntomas de la hiperactividad simpática paroxística tras un DCT incluyen hipertensión, taquicardia, diaforesis e hiperpirexia. El tratamiento se centra en el control de síntomas ya que la etiología de esta enfermedad no es clara (76). En este estudio, la taquicardia relacionada con esta complicación se abordó con propranolol fundamentalmente y en un paciente se trató concomitantemente con clonazepam para manejar la agitación asociada. Los agentes beta-bloqueantes son los pilares del tratamiento: propranolol es eficaz para controlar estos síntomas. De todas formas, el tratamiento farmacológico también incluye agonistas alfa-2 adrenérgicos, bromocriptina, baclofeno, gabapentina y benzodiazepinas de acción prolongada como clonazepam. Se desconocen los mecanismos a través de los cuales estos agentes pueden mejorar los síntomas. Una combinación de medicamentos de diferentes clases parece ser efectiva para manejarlos (76).

### 5.1.3. Relación entre los grupos terapéuticos prescritos y escalas de valoración funcional en DCT

En DCT, se encontró que la tasa de prescripción era inversamente proporcional a los valores de RANCHO. Además, se observó que la relación entre la escala RANCHO y la prescripción de algunos grupos terapéuticos era estadísticamente significativa. Como era de esperar, los antiepilépticos y los antipsicóticos se utilizaron más en pacientes con valores de RANCHO 4-5 para tratar trastornos conductuales. Precisamente, algunos autores han puesto



de manifiesto el repunte de uso de antipsicóticos en pacientes con valores de RANCHO 4 (10). Amantadina se usó en pacientes con valores de RANCHO más bajos, es decir, con mayor deterioro cognitivo. Hexetidina se utilizó también en pacientes con valores de RANCHO más bajos ya que se usa de forma habitual para la higiene bucal en pacientes con trastornos de consciencia. Y en cuanto a los laxantes, su tasa de prescripción disminuyó a medida que aumentaron los valores de la escala de RANCHO, es decir a medida que los pacientes presentaban menor deterioro cognitivo.

#### 5.1.4. Grupos terapéuticos prescritos en DCNT

El 80,5% de los pacientes con DCNT ingresaron por ictus. En este sentido, los grupos terapéuticos más prescritos fueron los del sistema cardiovascular. También se utilizaron de forma habitual otros analgésicos y antipiréticos, como paracetamol para abordar el dolor y antidepresivos, siendo los ISRS los más comunes. Además, se usaron de forma frecuente los laxantes y los fármacos contra la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico.

Los agentes antitrombóticos fueron los más utilizados, principalmente ácido acetilsalicílico y enoxaparina. Según la “American Heart Association/American Stroke Association” (AHA/ASA), la administración de ácido acetilsalicílico está recomendada en pacientes con ictus después de 24-48 h tras su inicio. Sin embargo, el uso profiláctico de heparinas de bajo peso molecular en pacientes inmovilizados parece no estar tan bien establecido (77). A pesar de no ser los más utilizados, estos pacientes también recibieron reductores del colesterol y triglicéridos (principalmente atorvastatina) e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y agentes beta-bloqueantes.

En cuanto a los grupos terapéuticos relacionados con el sistema nervioso, los antidepresivos fueron los más prescritos en este estudio. A excepción de trazodona y mirtazapina, el resto de antidepresivos se utilizaron principalmente en el manejo de la depresión. Se utilizaron fundamentalmente paroxetina, venlafaxina, citalopram y fluoxetina. Dos metaanálisis reportaron que paroxetina parece ser una buena opción en pacientes que han sufrido un ictus (78, 79). Aparte de sus efectos antidepresivos, parece mejorar el rendimiento cognitivo y funcional y la calidad de vida (78). Un estudio británico puso de manifiesto que la disfunción sexual masculina era más frecuente con paroxetina que con fluoxetina. En este sentido, paroxetina puede suponer una desventaja en pacientes con alteraciones sexuales (78). Cabe destacar que algunos pacientes de este estudio recibieron duloxetina. Puede ser útil por su rápido inicio de acción, sin embargo, su eficacia antidepresiva disminuye con el tiempo. En aquellos pacientes con enfermedades subyacentes, duloxetina puede ser una buena opción para obtener una mejora temprana. Además, este hecho puede ser útil para disminuir el riesgo de suicidio, recaídas y acortar los días de estancia hospitalaria (78). A pesar de todo esto, un reciente meta-análisis sugiere que la evidencia es muy escasa en cuanto a la disminución de la

prevalencia de la depresión y de la sintomatología depresiva de los pacientes con ictus mediante intervenciones farmacológicas (80).

### 5.1.5. Prescripción “off-label”

El 29.6% de todos los medicamentos prescritos en los pacientes con daño cerebral adquirido fueron “off-label” y más de la mitad de ellos fueron del grupo terapéutico del sistema nervioso (Tabla 5).

#### Sistema Nervioso

##### *a. Antidepresivos*

Los antidepresivos modulan los neurotransmisores que están involucrados en el comportamiento como serotonina, dopamina y noradrenalina. Serotonina está involucrada en la regulación de las emociones y dopamina y noradrenalina están implicadas en diversos procesos como la memoria, la atención, el aprendizaje, la velocidad de procesamiento y la función ejecutiva (81).

La principal indicación “off-label” encontrada en este estudio para este grupo terapéutico fue el insomnio (n = 35). Trazodona y mirtazapina fueron los más prescritos. A pesar de que este uso está ampliamente extendido, ningún antidepresivo tiene la indicación aprobada para el insomnio ya que según una revisión sistemática hay controversia en cuanto a su eficacia. Esta revisión reportó 3 estudios en los que se incluyeron 370 participantes donde trazodona mejoraba de forma moderada el sueño subjetivo *versus* placebo. Además, dos trabajos que evaluaron el papel de trazodona mediante polisomnografía mostraron poca o ninguna diferencia en cuanto a la eficiencia del sueño. La bibliografía proporciona datos dispares sobre el uso de trazodona a corto plazo y no existe evidencia de su uso a largo plazo (82). En relación a mirtazapina, existe poca evidencia en cuanto a su eficacia en los síntomas del trastorno del insomnio y en el insomnio secundario (83).

La labilidad emocional fue la segunda indicación “off-label” más frecuente para este grupo terapéutico (n = 13). Puede suceder después de un DC y hace referencia a la dificultad que tiene una paciente para controlar su comportamiento emocional. Los pacientes pueden romper a llorar repentinamente, o de forma menos frecuente, reír sin razón aparente. La evidencia de la utilidad de un antidepresivo es de muy baja calidad, parece que existen pocos ensayos controlados aleatorizados al respecto. Una revisión de 7 ensayos, con 239 participantes con DC, concluyó que los antidepresivos pueden reducir estos episodios de llanto o risa (84). Este efecto no parece ser específico de un fármaco o grupo de fármacos. Se necesitan más estudios de evaluación de eficacia y de efectos adversos para garantizar que los beneficios superan los riesgos.

En este estudio, paroxetina se prescribió en un paciente con trastorno conductual que no presentaba ningún síndrome depresivo. A pesar de que los antidepresivos han sido evaluados en diversos tipos de pacientes con trastorno conductual, sertralina es el fármaco que se ha estudiado con más frecuencia para manejar esta complicación. A pesar de ello, la evidencia es baja. En este sentido, se debería considerar la prescripción de antidepresivos cuando exista otra indicación para su uso, como la coexistencia de agitación y un trastorno depresivo mayor (81).

Tal y como se ha explicado, noradrenalina está implicada en diversos procesos, como por ejemplo, la atención. Venlafaxina, que es un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina se prescribió para el trastorno de la atención/autismo que es un uso “off-label”.

Dentro de este grupo terapéutico, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina se utilizan para tratar condiciones clínicas de salud que cursan con dolor crónico, como el dolor neuropático. De hecho, una de las indicaciones aprobadas de duloxetina es el tratamiento del dolor neuropático periférico de origen diabético (85). Suprime este tipo de dolor porque altera la recuperación del sistema noradrenérgico inhibitorio descendente en la médula espinal (86). En este trabajo, duloxetina se utilizó para abordar el dolor neuropático en un paciente con DCNT. No obstante, faltan estudios que demuestren su eficacia en estos pacientes.

En el presente estudio, citalopram se indicó en ansiedad asociada a estrés postraumático en un paciente con DCNT. Los ISRS son las opciones de tratamiento farmacológico de primera línea para la mayoría de los trastornos de ansiedad (trastorno de ansiedad, fobia, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés postraumático, trastorno de pánico con o sin agorafobia y trastorno obsesivo compulsivo), ya que son los que mejor relación beneficio/riesgo disponen en comparación con cualquier otra alternativa terapéutica (87). No obstante, sólo paroxetina y sertralina tienen la indicación aprobada para ello (85). Un metaanálisis mostró que citalopram era significativamente menos eficaz en el manejo de este trastorno en comparación con otros fármacos (15).

#### *b. Antiepilépticos*

Los antiepilépticos son un grupo heterogéneo de sustancias con mecanismos de acción diferentes y no muy bien conocidos. Ejercen diversas acciones sobre la regulación metabólica de los neurotransmisores, sobre las bombas iónicas de la membrana neuronal y sobre la fosforilación proteica. Difieren entre sí en estructura química, perfil farmacológico e indicaciones. Una de las indicaciones aprobadas de estos fármacos es el tratamiento de crisis epilépticas (85), sin embargo, en este trabajo, levetiracetam se prescribió de forma “off-label” para prevenir su aparición. A pesar de que existen estudios con resultados contradictorios, actualmente se recomienda el uso de antiepilépticos para prevenir las crisis comiciales

tempranas en pacientes con DCT grave. Bajo este contexto, los principales fármacos de interés son fenitoína, carbamazepina, ácido valproico y levetiracetam. Una revisión sistemática actualizada puso de manifiesto que la evidencia de la utilización de antiepilépticos para este fin es modesta (88).

En este trabajo el ácido valproico se prescribió de forma “off-label” en el abordaje del trastorno conductual. Se ha sugerido la utilización de antiepilépticos para el tratamiento de la agitación y la agresividad tras un DC debido a su capacidad para actuar sobre los neurotransmisores, especialmente glutamato y GABA, así como el sistema límbico, el centro de la emoción y el comportamiento y el lóbulo frontal que controla la impulsividad y las funciones ejecutivas. Una revisión sistemática reportó que la agitación en pacientes con DC se redujo con carbamazepina, lamotrigina y ácido valproico (81). La evidencia es muy escasa pero estos son los antiepilépticos que han mostrado algún éxito en el control o reducción de la incidencia del trastorno conductual en estos pacientes (81, 89).

Gabapentina está indicada en la reducción del dolor agudo relacionado con la neuralgia postherpética y la neuralgia diabética periférica (85). Sin embargo, en este trabajo se utilizó de forma “off-label” para tratar dolor neuropático. En este estudio, los pacientes con ictus recibieron gabapentina para abordar este tipo de dolor. La efectividad de los antiepilépticos en el dolor neuropático asociado a ictus todavía es cuestionable (90). Una reciente revisión sistemática (91) informó que sólo en un estudio prospectivo observacional, gabapentina demostró ser eficaz en el manejo de este tipo de dolor en 84 pacientes que habían sufrido un ictus de origen talámico. En cuanto a los pacientes con DCT, gabapentina forma parte del tratamiento recomendado del dolor neuropático (90). Sólo se le prescribió a un paciente para esta finalidad.

La evidencia en cuanto al uso de gabapentina en el tratamiento de condiciones clínicas que cursan con dolor neuropático es limitada. Esta falta de evidencia debe considerarse en el contexto de la problemática historia de marketing de este medicamento. A pesar de la documentación inapropiada que se promocionó sobre su uso “off-label” en dolor, el incremento de la prescripción de los gabapentinoides sugiere que estos agentes se perciben como analgésicos altamente efectivos en el manejo del dolor neuropático. Guías de práctica clínica y artículos de revisión han contribuido a esta percepción por extrapolación de las indicaciones aprobadas. Además, la tendencia de reducir el uso de opioides, induce a la prescripción de estos agentes, para abordar el tratamiento del dolor. En este sentido, los agentes gabapentinoides se han convertido en alternativas de primera línea en aquellos pacientes que no son candidatos a recibir opioides. A pesar de ello, se tiene que tener en consideración que el uso de gabapentina no está exento de aparición de efectos adversos, tales como mareo o somnolencia, los cuales son de frecuente aparición (92).

Otra indicación “off-label” para la que se prescribió gabapentina fue el insomnio. En base a un ensayo clínico, existe cierta evidencia sobre la eficacia de gabapentina en este trastorno a pesar de que la latencia de inicio del sueño no mejoró significativamente (83).

Clonazepam está aprobado en el manejo de la mayoría de formas clínicas de la epilepsia (85). Sin embargo, se utiliza con indicaciones “off-label” de forma bastante habitual en neurología (52) y en otros ámbitos como la psiquiatría (51). En este estudio, clonazepam se utilizó frecuentemente para el trastorno conductual. Las guías de práctica clínica en DC han advertido contra el uso de benzodiacepinas para la sedación en casos de agresión extrema debido a sus efectos adversos a nivel de recuperación cognitiva (81). Clonazepam también se usó para el tratamiento del insomnio y de la ansiedad debido a sus efectos sedantes y ansiolíticos (85). Y un paciente recibió este medicamento para la hiperactividad simpática paroxística. Se ha descrito que las benzodiacepinas de acción prolongada como clonazepam, pueden disminuir estos episodios de hiperactividad (76).

### *c. Antipsicóticos*

Los antipsicóticos constituyen un grupo de fármacos heterogéneo con un mecanismo de acción común. Actúan fundamentalmente bloqueando los receptores dopaminérgicos cerebrales D2 y también sobre los receptores de la noradrenalina, serotonina y acetilcolina. Las indicaciones aprobadas incluyen de forma general aquellos trastornos conductuales que están relacionados con la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la manía o la demencia (85). En este trabajo, risperidona, quetiapina y olanzapina se utilizaron de forma “off-label” ya que fueron prescritos para el trastorno conductual en pacientes con DC. Algunos antipsicóticos, a excepción de haloperidol, han mostrado su eficacia en la reducción de la progresión de una crisis de agitación en estos pacientes (81). En una serie de casos, quetiapina ayudó a reducir el comportamiento agresivo de 7 pacientes con DCT de forma significativa (89). A pesar de ello, se necesitan más estudios ya que la evidencia es escasa. No existen trabajos en cuanto al uso de risperidona y olanzapina para el trastorno conductual en esta población.

Olanzapina y quetiapina fueron prescritos de forma “off-label” para el tratamiento del insomnio por sus efectos adversos sedantes. La evidencia es moderada en cuanto al uso de quetiapina en el tratamiento del insomnio primario. Existen estudios aleatorizados que apoyan el uso de quetiapina para el insomnio secundario a algunos tipos de depresión. Hay evidencia basada en series de casos que sugieren que olanzapina puede ser útil en el tratamiento del insomnio asociado al estrés postraumático. Aunque la evidencia es limitada, estos fármacos pueden mejorar el insomnio a la vez que se tratan otras comorbilidades y con un perfil de efectos adversos favorable si se compara con el de las benzodiacepinas (83).

En este estudio, risperidona y quetiapina también se prescribieron en pacientes con ansiedad. Se puede considerar el uso “off-label” de los antipsicóticos atípicos para abordar

trastornos ansiolíticos cuando las terapias farmacológicas estándar no han mostrado eficacia en monoterapia, en combinación o no han sido toleradas. A pesar de ello, hay poca evidencia que respalde este uso fuera de ficha técnica. Un metaanálisis puso de manifiesto que quetiapina podía ser eficaz en el tratamiento del trastorno generalizado de ansiedad. Sin embargo, ni la “Food and Drug Administration” (FDA) ni la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobaron quetiapina para el manejo de la ansiedad y trastornos relacionados por su mala tolerabilidad (87).

Olanzapina se prescribió de forma “off-label” en agitación psicomotora. Los antipsicóticos atípicos han sido los fármacos más utilizados de forma “off-label” para el tratamiento de esta condición clínica en diversos estudios (93).

Del mismo modo que sucede en otros estudios, los antipsicóticos atípicos fueron los que más se prescribieron en pacientes con DC. En comparación con los antipsicóticos clásicos, presentan menos efectos adversos a nivel cognitivo y motor (93) y menos consecuencias negativas a nivel de recuperación neuronal (81). En este sentido, pueden promover la neuroplasticidad (94). Este es un aspecto a tener en cuenta en la población del estudio.

#### *d. Ansiolíticos*

Diazepam y clorazepato dipotásico se prescribieron de forma “off-label” para el trastorno conductual. Tal y como se ha comentado anteriormente, las guías de práctica clínica no recomiendan el uso de benzodiazepinas en pacientes con DC por sus efectos adversos (81). Deben usarse con precaución debido al riesgo de dependencia después de un tratamiento a largo plazo, deficiencia de atención y efectos perjudiciales a nivel de plasticidad neuronal (93).

#### *e. Otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso*

La única indicación aprobada para tetrabenazina es el trastorno del movimiento asociado a la Corea de Huntington (85). Sin embargo en este estudio, este medicamento se prescribió para parkinsonismo (cualquier afección que cause anomalías del movimiento como las observadas en la enfermedad de Parkinson) y agitación psicomotora. La literatura reporta que este fármaco se puede considerar como una alternativa para la reducción de la severidad de diversos trastornos del movimiento con buena tolerabilidad (95). Este agente ha mostrado su eficacia en enfermedades autoinmunitarias, mioclonias, tics asociados al síndrome de Tourette y discinesia tardía, entre otras (96).

*f. Agentes dopaminérgicos*

Tal y como se ha comentado anteriormente, dopamina y noradrenalina están implicadas en diversos procesos como la memoria, la atención, el aprendizaje, la velocidad de procesamiento y la función ejecutiva (81). En este sentido, levodopa/carbidopa se prescribió en un paciente para manejar el trastorno de atención. No hay literatura al respecto.

### Tracto Alimentario y Metabolismo

*a. Agentes contra la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico*

En este trabajo la tasa de prescripción de los agentes contra la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico fue bastante habitual. De hecho, más de la mitad de los pacientes con DC los tenían prescritos. Estos agentes son de los grupos terapéuticos más prescritos en número de envases a través de recetas médicas del Sistema Nacional de Salud. En concreto, una de cada 10 personas toma inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, omeprazol, esomeprazol, pantoprazol) a diario (98).

Los inhibidores de la bomba de protones están indicados principalmente en enfermedades relacionadas con la secreción ácida gástrica y en la prevención de la úlcera gastroduodenal inducida por AINEs en pacientes de riesgo (85). Sin embargo y de forma similar a lo que sucede en otros estudios (98), más de la mitad de las prescripciones realizadas en este trabajo fueron para usos “off-label”. Se utilizaron fundamentalmente para la profilaxis de enfermedad gastroesofágica en pacientes que no presentaban factores predisponentes para complicaciones gastrointestinales. Aunque estos agentes se consideran seguros, pueden presentar riesgos, sobretodo en su utilización prolongada. Existen guías de práctica clínica que apoyan la deprescripción de estos fármacos. De hecho, una revisión sistemática evidenció que su deprescripción no supone consecuencias clínicas importantes entre los pacientes (98).

Dentro de los agentes contra la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico también se encuentra ranitidina, la cual también se prescribió para esta misma indicación “off-label”.

*b. Antieméticos y antinauseosos*

El vómito es un acto reflejo cuyo control se realiza a través de dos áreas localizadas a nivel bulbar. Los fármacos antieméticos actúan sobre los centros del vómito del SNC, sobre estructuras periféricas o ambos niveles. Se emplean para el control de síntomas cuando el tratamiento etiológico no es posible o suficiente y/o cuando existe riesgo de alteración hídrico-electrolítica. Ondansetrón es un antiemético antagonista de serotonina que está indicado en la profilaxis y tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia antineoplásica o

radioterapia y profilaxis y tratamiento de náuseas y vómitos postoperatorios en adultos y niños (85). En este trabajo, ondansetrón se usó en pacientes que presentaban vómitos de etiología diferente a la de la ficha técnica. Existe una revisión sistemática del uso de ondansetrón pero en mujeres embarazadas. Concluye que este fármaco debe reservarse para aquellas mujeres en las que los síntomas no se hayan podido controlar con otros métodos y que el riesgo general de defectos al nacimiento parece ser bajo (99). No hay evidencia bibliográfica del uso de ondansetrón en otros ámbitos aunque sí experiencia práctica acumulada.

### Sistema Cardiovascular

#### *a. Reductores del colesterol y los triglicéridos. Inhibidores de la ECA. Agentes beta-bloqueantes.*

Tal y como se ha comentado anteriormente, los grupos terapéuticos más prescritos en los pacientes con DCNT fueron los del sistema cardiovascular. Algunos de ellos (atorvastatina, bisoprolol, ivabradina y enalapril) fueron indicados a razón de prevenir futuros episodios entre los supervivientes, es decir, como prevención secundaria.

En este trabajo, atorvastatina se indicó para prevenir recurrencias de eventos cardiovasculares tras el ictus en más del 80% de los pacientes en los que se prescribió. Tradicionalmente, el vínculo causal entre la hipercolesterolemia y el ictus ha sido menos claro que para la enfermedad cardíaca coronaria, y hasta hace unos años había poca evidencia de que el tratamiento con reductores del colesterol y triglicéridos redujera el riesgo de ictus. El estudio SPARCL publicado en 2006, fue el primer ensayo en demostrar los beneficios de la terapia con estatinas en la prevención del ictus recurrente (100). Los autores de este trabajo informan que del total de 4731 sujetos reclutados, 265 pacientes que recibieron atorvastatina y 311 que recibieron placebo tuvieron un ictus. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0.03$ ). Numerosas publicaciones que analizan distintos subgrupos y aspectos del estudio se han publicado desde entonces. En base a estos resultados, las directrices de la AHA/ASA recomiendan el tratamiento con estatinas de alta potencia (por ejemplo, atorvastatina) en pacientes con accidente isquémico transitorio o ictus isquémico de origen aterosclerótico para reducir el riesgo de ictus y de episodios cardiovasculares (77). A pesar de la evidencia, las indicaciones aprobadas de atorvastatina son la hipercolesterolemia y la prevención de acontecimientos cardiovasculares en adultos considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo (85).

En este estudio, también se prescribieron inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y agentes beta-bloqueantes, entre otros, en prevención secundaria. Dado que la hipertensión es causa principal de aparición de accidentes cerebrovasculares, las guías de práctica clínica de la AHA/ASA recomiendan el inicio o el reinicio de antihipertensivos en



pacientes hipertensos y neurológicamente estables porque permiten mejorar el control de la tensión arterial a largo plazo. Debido a que el diagnóstico de la hipertensión por primera vez durante la hospitalización por ictus no es infrecuente, estas guías también recomiendan iniciar estos fármacos en pacientes sin hipertensión preexistente (77).

*b. Diuréticos de techo alto*

Los diuréticos del asa están indicados en el tratamiento de edemas asociados a insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática, insuficiencia renal o síndrome nefrótico (85). En este estudio se prescribió furosemida en un paciente que no presentaba ninguna de las situaciones clínicas anteriormente comentadas. En este sentido, la elevación de los miembros inferiores o las medias de compresión hubieran sido más apropiadas (101).

### Antiinfecciosos para Uso Sistémico

*a. Antivirales de acción directa*

En el momento de la elaboración del estudio, amantadina estaba clasificada dentro de los antivirales de acción directa. Así es como se ha considerado. Sin embargo, actualmente se encuentra dentro de los agentes dopaminérgicos.

Las indicaciones aprobadas de este medicamento son la profilaxis y el tratamiento del virus de la *Influenza A* y el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson (85). Sin embargo, en este estudio amantadina se prescribió como estimulante del SNC en pacientes con DCT. Una revisión sistemática constató que los ensayos controlados aleatorizados disponibles sobre el uso de amantadina en DCT son heterogéneos y limitados por el riesgo de sesgos. De todas formas, ha mostrado resultados prometedores en cuanto a la aceleración de la tasa de recuperación cognitiva a medio plazo (102). De hecho, la Academia Americana de Neurología, recomienda la prescripción de amantadina durante 4 semanas en pacientes con estado vegetativo o estado de mínima consciencia y que se encuentran en las primeras 4-16 semanas tras la lesión para acelerar la recuperación funcional y reducir el grado de discapacidad (103). Los datos de uso de amantadina a largo plazo son escasos (102).

### Sangre y Órganos Hematopoyéticos

*a. Agentes antitrombóticos*

El ácido acetil salicílico está indicado en la profilaxis secundaria tras un primer evento isquémico coronario o cerebrovascular en pacientes con infarto agudo de miocardio, angina, angioplastia coronaria, ictus o reducción de oclusión de injerto después de un by-pass coronario (85). En este estudio, este fármaco se prescribió de forma "off-label" en un paciente

con vasculopatía crónica. A pesar de las recomendaciones de las guías de práctica clínica para pacientes con vasculopatía en la prevención secundaria cardiovascular, la eficacia del ácido acetil salicílico no está muy bien establecida. Un metaanálisis que incluyó 18 estudios con más de 5000 participantes con vasculopatía periférica con una media de 65 años de edad concluyó que este fármaco en monoterapia o con dipiridamol no reducía de forma significativa los eventos cardiovasculares pero sí el ictus no fatal (104).

### Sistema Genitourinario y Hormonas Sexuales

#### *a. Otros productos de uso urológico, incluyendo antiespasmódicos*

La indicación aprobada de oxibutinina es el tratamiento sintomático de la incontinencia urinaria de urgencia y/o del aumento de la frecuencia urinaria tal y como puede ocurrir en pacientes con vejiga neurógena (85). La oxibutinina tiene efecto tanto antiespasmódico directo en el músculo liso del detrusor de la vejiga como anticolinérgico al bloquear los efectos muscarínicos de la acetilcolina en el músculo liso. Estas propiedades anticolinérgicas pueden conducir a trastornos gastrointestinales, trastornos cognitivos, síndrome confusional, retención urinaria, disminución de la secreción de saliva, entre otros. En este estudio, oxibutinina se prescribió de forma “off-label” en un paciente con DCT con sialorrea por estas propiedades anticolinérgicas.

El exceso de salivación o sialorrea se puede asociar a algunos trastornos neurológicos como el ictus o puede ser incluso un efecto adverso del uso de fármacos antipsicóticos. El tratamiento con toxina botulínica A y B o agentes anticolinérgicos como glicopirrolato, escopolamina o benzotropina (no comercializado en España) han demostrado su utilidad en sialorrea en ensayos clínicos diversos. En 2018 se realizó el primer metaanálisis en el que se comparaban todas las intervenciones farmacológicas para este fin. Se concluyó que benzotropina y la toxina botulínica A y B reducían de forma significativa la sialorrea en pacientes neurológicos (105). Ningún ensayo ha contemplado el uso de oxibutinina.

#### *b. Fármacos usados en la hiperplasia benigna de próstata*

Los antagonistas alfa-adrenérgicos como tamsulosina son responsables de la tensión del músculo liso prostático. Incrementan el flujo urinario al reducir la resistencia de la uretra prostática y el cuello vesical. Están indicados en el tratamiento sintomático del tracto urinario inferior asociado a hiperplasia benigna de próstata (85).

En este trabajo, un paciente recibió tamsulosina de forma “off-label” para abordar la vejiga neurógena. A parte de la próstata, la vejiga urinaria y el esfínter interno también están inervados por vías adrenérgicas por lo que estos fármacos parece que pueden reducir la resistencia al flujo de salida de orina del cuello de la vejiga y del esfínter interno (106). En un

estudio en el que se reclutaron algunos pacientes con daño cerebral, se observó que tamsulosina reduce esta resistencia uretral durante la micción (107) por lo que estos agentes suponen una opción terapéutica en los pacientes que presentan vejiga neurógena.

### Preparados Hormonales Sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas

#### *a. Corticosteroides para uso sistémico, monofármacos*

Fludrocortisona se utiliza en el tratamiento substitutivo mineralocorticoide en insuficiencias suprarrenales primarias o secundarias, tales como la enfermedad de Addison y la hiperplasia suprarrenal congénita con pérdida de sal (85). Al comienzo del tratamiento con fludrocortisona se produce retención de sodio y agua en el riñón junto con un incremento en la excreción de potasio. En este estudio, fludrocortisona se prescribió de forma “off-label” en un paciente para tratar hiponatremia.

La hiponatremia es un trastorno electrolítico frecuente en DCT. Los glucocorticoides y los mineralocorticoides se utilizan de forma ocasional para tratar o prevenir la hiponatremia secundaria a una enfermedad neurológica. Un estudio llevado a cabo en pacientes con meningitis tuberculosa reportó que fludrocortisona inducía a una normalización más temprana del sodio sérico en comparación con aquellos pacientes que no la llevaban. Por el contrario, una revisión sistemática no encontró efectos de la fludrocortisona o hidrocortisona en la prevención de hiponatremia después de una hemorragia subaracnoidea. A día de hoy se necesitan más estudios al respecto ya que los existentes son observacionales y retrospectivos (108).

### Sistema Respiratorio

#### *a. Antisépticos bucales*

La asociación de bacitracina/lisozima/papaína se utilizó en un paciente con odinofagia. Esta asociación está indicada en el alivio sintomático de afecciones leves y de garganta como irritación de garganta, pequeñas heridas en encías, ronqueras y afonías, pero no en aquellas que cursan con dolor.

#### *b. Antihistamínicos para uso sistémico.*

La indicación aprobada de dimenhidrinato es la prevención y el tratamiento del vértigo asociado a cinetosis (85). En este trabajo, dimenhidrinato se prescribió en un paciente para tratar vértigo pero que no estaba relacionado con el movimiento.

## 5.2 LESIÓN MEDULAR

### 5.2.1 Polimedicación

Los trabajos existentes concluyen que la polimedicación es sustancial entre los pacientes con LM. Algunos estudios sugieren incluso que si se compara el número de fármacos prescritos en población con LM con la población general, la prevalencia de polimedicación en LM es superior. Guilcher et al. reportaron que el 56% de los pacientes con LM traumática tenían prescritos al menos 10 clases de fármacos diferentes al año de haber sufrido el accidente (40). Patel et al. identificaron que el 74% de los pacientes ambulatorios con LM eran polimedificados (cabe destacar que estos autores consideraron dentro del término polimedicación no sólo los medicamentos sino también los productos naturales) (41). En Estados Unidos se realizó un estudio multicéntrico de casos y controles que examinó la polimedicación de 13.160 pacientes con LM e informó que el 56% de ellos tenían prescritos al menos 5 fármacos de forma concomitante (42).

Tal y como se ha comentado anteriormente, no existe una definición consistente en la literatura general en relación a la polimedicación. Una revisión sistemática también mostró esta falta de consistencia entre los pacientes con LM, tanto en el número como en el tipo de medicamentos (medicamentos adquiridos con y sin receta, fitoterapia, etc) (109). En este estudio la polimedicación se definió del mismo modo que en los pacientes con DC, como la prescripción de 6 o más principios activos.

De forma similar a los autores previos, se confirma que los pacientes con LM tienen prescritos una gran cantidad de fármacos. De hecho, más del 75% de los pacientes incluidos en este estudio llevaban prescritos  $\geq 6$  principios activos y por lo tanto se consideraron polimedificados. La media de principios activos prescritos por paciente fue de 10,3.

### 5.2.2 Grupos terapéuticos prescritos

De forma similar a lo que sucede en otros estudios, los dos grupos terapéuticos más prescritos en los pacientes incluidos en este trabajo fueron otros analgésicos y antipiréticos, siendo el paracetamol el más habitual para manejar el dolor, seguido de los laxantes. Diversos autores han puesto de manifiesto que las principales razones de prescripción de medicación en estos pacientes son el dolor, el estreñimiento, la espasticidad, la hipertensión y la depresión (41). Un estudio retrospectivo llevado a cabo en 418 pacientes con LM de origen traumático informó que los laxantes y los opioides fueron los fármacos más utilizados (40). Los autores del estudio retrospectivo realizado en pacientes ambulatorios con LM referenciado previamente también reportaron que los fármacos para el tratamiento del dolor y los laxantes fueron los más frecuentemente prescritos (41). El trabajo estadounidense comentado en el apartado anterior informó que los dos grupos terapéuticos más usados fueron los analgésicos y los

antiepilépticos (42). Los tratamientos para el dolor moderado y la fiebre, el estreñimiento y la vejiga neurógena fueron los más utilizados en una cohorte de 175 pacientes crónicos con LM (110).

El dolor es una complicación secundaria de salud común en esta población. El manejo farmacológico del dolor implica de forma habitual el uso de fármacos con diferente mecanismo de acción. En el caso concreto del dolor neuropático, éste se trata además con agentes no convencionales que incluyen antiepilépticos o antidepresivos (42). Tal y como se ha comentado, en este trabajo se utilizaron otros analgésicos y antipiréticos, pero también se indicaron antiepilépticos, AINEs, opioides y antidepresivos para tratar el dolor. El tratamiento concomitante con diversos fármacos supone un mayor alivio del dolor a pesar de que la evidencia es limitada en cuanto a qué combinaciones farmacológicas se pueden usar, la aparición de efectos aditivos, tratamiento secuencial o concomitante o el perfil de seguridad de estos analgésicos (42).

Los pacientes con enfermedades neurológicas tienen un riesgo más elevado que la población general a tener estreñimiento (111). En este trabajo, los laxantes se prescribieron muy frecuentemente en los pacientes con LM. Se utilizaron diversos tipos de fármacos, siendo los supositorios de glicerina y los comprimidos de bisacodilo los más utilizados. La evidencia del uso de laxantes formadores de volumen, laxantes osmóticos o una combinación de fármacos anticolinesterásicos-anticolinérgicos en comparación con ningún tratamiento o control es escasa (111). Un ensayo en personas con LM objetivó una mejora estadísticamente significativa en el tiempo total de atención intestinal cuando se comparó neostigmina-glicopirrolato intramuscular con placebo (23.3 minutos *versus* 41.92) (112). Un pequeño ensayo en pacientes con LM evaluó el uso de dos tipos de supositorios de bisacodilo, uno de polietilenglicol con base de glicol y el otro a base de aceite vegetal hidrogenado. El estudio mostró que el de base de glicol reducía significativamente el periodo de defecación media (20 minutos *versus* 36 minutos) y la media de tiempo de atención intestinal (43 minutos *versus* 74.5 minutos) (113).

En este trabajo, la medicación psicotrópica se prescribió ampliamente en esta población. De hecho, más de la mitad de los pacientes llevaban prescritos antiepilépticos, antidepresivos o ansiolíticos. En cuanto a los relajantes musculares, sólo una tercera parte de los pacientes incluidos en el estudio los utilizaron. En base a diversos estudios, el uso de estos grupos terapéuticos, entre otros, también es bastante prevalente entre los pacientes con LM. Patel et al., reportaron que 15 de los 19 pacientes incluidos en su estudio llevaba al menos un fármaco de los grupos terapéuticos anteriormente mencionados (41). El estudio que reclutó 7399 individuos con LM y polimedicados, informó que el 92% de ellos tenían prescrito al menos un medicamento de alto riesgo (42).

La prescripción de fármacos contra la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico en estos pacientes también es bastante habitual. En este trabajo, omeprazol se utilizó en casi la mitad de los pacientes. Rouleau et al., objetivaron que el 35.1% de los pacientes con LM crónica presentaban acidez de estómago. La manejaron fundamentalmente con pantoprazol, esomeprazol, ranitidina e hidróxido de aluminio (110).

También cabe destacar, la prescripción de hipnóticos para tratar principalmente alteraciones del sueño, agentes antitrombóticos para abordar TVP y diversos tipos de antibióticos para manejar posibles infecciones. Estos resultados parecen estar en consonancia con lo descrito en la cohorte de pacientes con LM crónica citada anteriormente (110). Entre el 35-66% de ellos tenían prescritos estos grupos terapéuticos.

### 5.2.3 Prescripción “off-label”

No hay literatura sobre la prescripción “off-label” en pacientes con LM. Un 17.9% de todos los medicamentos prescritos en los pacientes incluidos en este estudio fueron “off-label”. Los grupos terapéuticos del sistema nervioso fueron los que más se usaron con indicaciones fuera de ficha técnica (Tabla 9).

#### Sistema Nervioso

##### *a. Antiepilépticos*

Dentro de los grupos terapéuticos del sistema nervioso, los antiepilépticos fueron los más prescritos de forma “off-label”.

Gabapentina fue el medicamento más utilizado. Todos sus usos fueron fuera de ficha técnica para el manejo del dolor neuropático. El dolor neuropático tras una LM es crónico y refractario a los diversos tratamientos disponibles. Datos recientes sugieren que el 30-50% de los pacientes con LM sufren dolor neuropático al cabo de un año después de la lesión. Diversos grupos de expertos en LM sugieren el uso de gabapentina, entre otros, como la primera línea de agentes farmacológicos para el tratamiento del dolor neuropático (114) aunque su indicación para esta finalidad no haya sido aprobada.

Del mismo modo que en los pacientes con DC, clonazepam se utilizó en diversas indicaciones “off-label” como el trastorno conductual y el insomnio. También se prescribió de forma “off-label” en el manejo de la espasticidad y del dolor neuropático. Tal y como se ha comentado, las benzodiacepinas se pueden utilizar en el tratamiento de la espasticidad. A

pesar de que clonazepam no es la que se utiliza de forma más habitual en esta indicación, puede ser particularmente útil en el control de los espasmos nocturnos que interfieren el sueño (115). Y en cuanto al uso de clonazepam en dolor neuropático, cabe destacar que existen pocos datos que apoyen su uso en esta indicación (116). Debido a sus efectos ansiolíticos, se podría tener en consideración en aquellos pacientes con dolor neuropático refractario asociado a ansiedad (117). De hecho, uno de los pacientes del estudio que llevaba prescrito clonazepam para esta finalidad presentaba concomitantemente ansiedad.

#### *b. Antidepresivos*

El segundo grupo terapéutico que más se prescribió con indicaciones “off-label” fue el de los antidepresivos.

De la misma manera que sucedió en los pacientes con DC, trazodona y mirtazapina se prescribieron fundamentalmente en el manejo del insomnio. Tal y como ya se ha comentado, este uso está muy extendido pero ningún antidepresivo tiene la indicación aprobada para este fin.

Del mismo modo que en los pacientes con DC, duloxetina se prescribió en dos pacientes que presentaban dolor neuropático. A pesar de que duloxetina ha mostrado ser eficaz en la reducción del dolor neuropático (118), se necesitan estudios que demuestren su eficacia en el tratamiento de este tipo de dolor en pacientes con LM.

Tal y como se ha comentado anteriormente, los antidepresivos son buenas opciones de tratamiento en el manejo de los trastornos de ansiedad. A pesar de ello, no todos los antidepresivos tienen la indicación aprobada. Precisamente, mirtazapina y venlafaxina se prescribieron de forma “off-label” en dos pacientes con LM que presentaba ansiedad. En relación a venlafaxina, cabe destacar que está aprobada en algunos trastornos de ansiedad pero no en la asociada a estrés postraumático que fue la indicación para la que se prescribió. Las guías de práctica clínica en estrés postraumático recomiendan una gran variedad de tratamientos a pesar de que hay incertidumbre en cuanto a la selección del fármaco más apropiado entre los disponibles. Un metaanálisis puso de manifiesto que fenelzina, desipramina, paroxetina, mirtazapina, venlafaxina, fluoxetina y olanzapina eran más efectivos en este trastorno de ansiedad que placebo. Las diferencias entre estos fármacos y placebo fueron pequeñas a excepción de fenelzina. En este sentido, esta revisión refuerza la idea de dar prioridad a fenelzina en ensayos futuros (15).

En este trabajo, citalopram se prescribió de forma “off-label” en un paciente con LM que presentaba labilidad emocional. Una revisión bastante actualizada sugiere que los

antidepresivos pueden ser una opción terapéutica en el manejo de esta condición clínica en pacientes con DC (84). No existen ensayos sobre el abordaje farmacológico de esta condición clínica en pacientes con LM.

### *c. Opioides*

En este trabajo un paciente recibió opioides para abordar el dolor neuropático. Cabe destacar, que llevaba otros medicamentos de forma concomitante para manejar el dolor que presentaba. Los opioides son potentes analgésicos. Sin embargo, su utilización en el dolor neuropático es controvertida debido a los problemas fisiológicos, patológicos y psicosociales que acarrea su uso. Algunos estudios han demostrado reducciones significativas en dolor neuropático en los pacientes con LM. Sin embargo, los opioides no se recomiendan en el tratamiento de dolor neuropático en esta población ya que la evidencia sigue siendo escasa. Algunos autores reservan estos agentes como última opción, después de haberse utilizado diversas líneas de tratamiento y/o hayan fracasado (114).

### *d. Antipsicóticos*

Las indicaciones aprobadas de quetiapina incluyen el tratamiento de la esquizofrenia y los episodios maníaco-depresivos y recurrencias del trastorno bipolar (85). En este trabajo, quetiapina se indicó de forma “off-label” en un paciente con trastorno conductual y en otro con delirio.

Tal y como se ha comentado, se ha descrito el uso de antipsicóticos en el abordaje de trastornos conductuales que suceden en diversos contextos. Aun así se necesitan más estudios ya que la evidencia para su utilización es escasa (81). En el caso concreto de pacientes con LM, no existe literatura al respecto.

Las guías de práctica clínica sugieren el uso limitado y cauteloso de los antipsicóticos para tratar el delirio cuando las intervenciones no farmacológicas han fallado y la sintomatología persiste. Una revisión sistemática actualizada evaluó la efectividad y la seguridad de los antipsicóticos en el tratamiento del delirio en pacientes hospitalizados (se excluyeron los pacientes críticos). Esta revisión reportó información de 9 estudios que reclutaron 727 sujetos. Debido a la mala calidad de los datos disponibles, se concluyó que los antipsicóticos no reducen la gravedad del delirio, tampoco resuelven sus síntomas ni disminuyen el riesgo de mortalidad (119).



## Tracto Alimentario y Metabolismo

### *a. Agentes contra la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico*

Más de la mitad de las prescripciones de estos agentes fueron con una indicación fuera de ficha técnica. Del mismo modo que en los pacientes con DC, se utilizaron como profilaxis de enfermedad gastroesofágica sin factores desencadenantes. Este hecho reafirma que estos fármacos se usan en exceso, por lo que es recomendable la revisión periódica de las indicaciones de estos agentes para evitar así, los efectos negativos de la polimedición (99).

## Antiinfecciosos para Uso Sistémico

### *a. Macrólidos, lincosamidas y estreptograminas*

Azitromicina es un macrólido que es activo “in vitro” frente a aerobios gram-positivos y gram-negativos, anaerobios y microorganismos causantes de enfermedades de transmisión sexual, entre otros. Está indicado en el tratamiento de infecciones respiratorias de vías altas y bajas, infecciones de tejidos blandos y genitourinarias de transmisión sexual (85).

Dos pacientes con LM recibieron azitromicina como profilaxis de infección respiratoria. Uno de estos pacientes presentaba una LM a nivel cervical y el otro, del cual no constaba el registro del nivel de su lesión, llevaba prescritos mucolíticos concomitantemente. Esto pone de manifiesto que se trata de sujetos que tenían dificultad para movilizar las secreciones respiratorias lo que supone un aumento del riesgo de aparición de infecciones.

Se ha descrito el uso de azitromicina de forma profiláctica en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los beneficios del uso de antibióticos a largo plazo no superan los riesgos para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, para pacientes seleccionados con EPOC grave con exacerbaciones frecuentes, a pesar de un manejo clínico óptimo, la profilaxis con macrólidos puede ser una ventaja. El beneficio de los macrólidos se atribuye a sus efectos inmunomoduladores además de su potencial para prevenir la infección (120).

La literatura es escasa en cuanto a pacientes con LM. En base a datos limitados, y no a ensayos clínicos aleatorizados bien diseñados, la fisioterapia torácica parece beneficiar a los pacientes con LM cervicales o torácicas al disminuir el riesgo de retención de mucosidad y

atelectasias. Además, la vacunación contra *Haemophilus influenza* y *Streptococcus pneumoniae* puede ayudar a reducir el riesgo de neumonía después de una LM (121).

*b. Quinolonas antibacterianas. Otros antibacterianos.*

Ciprofloxacino es una quinolona que es activa fundamentalmente frente a microorganismos gram-negativos. Está aprobada en el tratamiento de infecciones de vías respiratorias bajas, otitis, infecciones urinarias, del tracto genital, gastrointestinal, intraabdominales, de piel y tejidos blandos, osteoarticulares, etc. (85).

Fosfomicina está indicada en el tratamiento de cistitis aguda no complicada en mujeres y en la profilaxis antibiótica perioperatoria para la biopsia transrectal de próstata en hombres (85).

Tal y como se ha explicado en la introducción, las infecciones urinarias son frecuentes en pacientes con LM. En este trabajo, dos pacientes recibieron respectivamente ciprofloxacino y fosfomicina de forma “off-label” para evitar estas recurrencias. Un meta-análisis mostró que la profilaxis antibiótica en pacientes con LM reducía la bacteriuria asintomática pero no las infecciones sintomáticas y se asociaba a un incremento en el riesgo de resistencias antimicrobianas. Sin embargo, algunos pacientes con infecciones urinarias recurrentes se podrían beneficiar de un tratamiento antibiótico profiláctico dependiendo de la frecuencia y severidad clínica de la infección (115).

*Sangre y Órganos Hematopoyéticos*

*a. Agentes antitrombóticos*

Tal y como se ha explicado, el ácido acetilsalicílico está indicado, de forma general, en la profilaxis secundaria tras un evento isquémico coronario o cerebrovascular en pacientes con antecedentes (85).

En este trabajo, este agente se prescribió de forma “off-label” en un paciente con isquemia medular. A pesar de que no existen guías clínicas acerca del tratamiento óptimo en pacientes con isquemia medular, el control de factores de riesgo vascular y el inicio de antiagregantes o anticoagulantes cuando la situación clínica es apropiada está recomendado en algunos pacientes. En un estudio retrospectivo de infarto medular en un hospital terciario, más del 50% de los pacientes tenían prescrito antiagregantes al alta (122).

También se indicó de forma “off-label” en otro paciente con fibrilación auricular (FA) como profilaxis de enfermedad tromboembólica. Aunque el uso del ácido acetil salicílico para esta indicación “off-label” es común, se ha de mencionar que la terapia antiagregante no debe ser utilizada en la prevención de accidentes cerebrovasculares en pacientes con FA según las guías de práctica clínica para el diagnóstico y el manejo de la FA. Además, el paciente del estudio que llevaba este agente para esta finalidad no tenía prescrito ningún otro fármaco para esta indicación y la monoterapia con antiagregantes es inefectiva en la prevención de ictus (123).

### Sistema Genitourinario y Hormonas Sexuales

#### *a. Fármacos usados en la hiperplasia benigna de próstata*

Tal y como se ha comentado, parece que tamsulosina puede reducir la resistencia al flujo de salida de orina del cuello de la vejiga y del esfínter interno. De este modo, se reduce la presión vesical durante su contracción (106). Uno de los pacientes con LM incluidos en este estudio recibió tamsulosina en monoterapia y de forma “off-label” para manejar la vejiga neurógena. Algunos autores recomiendan, aunque con un grado de evidencia no muy elevado, el uso de tamsulosina u otros antagonistas alfa-adrenérgicos para mejorar la capacidad vesical en combinación con anticolinérgicos en pacientes con LM (124).

### Preparados Hormonales Sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas

#### *a. Corticosteroides para uso sistémico, monofármacos*

Fludrocortisona es un mineralocorticoide sintético que aumenta la reabsorción renal de sodio y agua y por lo tanto, expande el volumen intravascular y aumenta la presión arterial. En base a esto, fludrocortisona se prescribió en dos pacientes con LM para abordar la hipotensión ortostática.

Los enfoques farmacológicos actuales de la hipotensión ortostática se basan en dos estrategias complementarias: expandir el volumen intravascular y aumentar la resistencia vascular periférica. La selección de una opción u otra o ambas depende de las características y necesidades específicas de cada paciente, así como del grado de denervación simpático periférico. La fludrocortisona es quizás el agente más prescrito para el tratamiento de la hipotensión ortostática aunque no está aprobado por la AEMPS para esta indicación. Es

importante que la duración del tratamiento sea corta para evitar posibles efectos adversos nefrotóxicos directos (125).

### Sistema Respiratorio

#### *a. Adrenérgicos sistémicos*

Efedrina es un agonista adrenérgico que presenta afinidad por receptores alfa y beta. La estimulación de estos receptores produce relajación de la musculatura lisa bronquial. En este sentido, las indicaciones aprobadas de efedrina son la prevención y el tratamiento del broncoespasmo asociado a ataques agudos de asma bronquial, bronquitis espástica o enfisema pulmonar (85). Sin embargo, en este trabajo este agente se prescribió en dos pacientes de forma “off-label” en el manejo de la hipotensión ortostática. Estos sujetos tenían efedrina prescrita de forma concomitante.

A parte de las estrategias anteriormente explicadas para tratar la hipotensión ortostática, otra opción farmacológica comúnmente utilizada para inducir vasoconstricción, y aumentar la resistencia vascular periférica incluye los agonistas adrenérgicos. Se ha descrito que el mineralocorticoide mejora el efecto presor de los agonistas adrenérgicos (125).

#### *b. Antisépticos bucales*

En dos pacientes con LM esta asociación se utilizó en afecciones de garganta que cursaban con dolor y tos seca. En principio, estos antisépticos no están indicados para estos usos.

### Prescripciones no justificadas

Este apartado hace referencia a aquellas prescripciones que se hicieron de forma puntual, con un uso diferente al autorizado pero sin razones objetivas que justificaran la supuesta indicación.

Domperidona que está indicada en el alivio de síntomas de náuseas y vómitos (AEMPS) se utilizó en un paciente que presentaba malestar inespecífico a nivel gastrointestinal.

El antifúngico Ketoconazol se utilizó de forma tópica en un paciente para abordar empíricamente un eczema que no había mejorado con corticoides tópicos y del que no quedaba claro que realmente la supuesta dermatitis fuera de origen fúngico.



## **6. CONCLUSIONES**

---

## 6.1 DAÑO CEREBRAL ADQUIRIDO

1. El 85,2% de los pacientes con DCT y con DCNT que ingresaron en el hospital para tratamiento rehabilitador se consideraron polimedicados. En DCT, la polimedicación se relacionó con pacientes con una importante dependencia funcional. Y en DCNT, este término se asoció directamente con la edad.
2. En DCT, los grupos terapéuticos más prescritos fueron los relacionados con el sistema nervioso: antidepresivos, otros analgésicos y antipiréticos y antiepilépticos.  
El uso de antiepilépticos y antipsicóticos fue mayor en el grupo de pacientes con puntuaciones 4-5 en la escala RANCHO para tratar trastornos conductuales. Amantadina se prescribió en pacientes con mayor deterioro cognitivo como estimulante del SNC.
3. El 80,5% de los pacientes con DCNT que se incluyeron en el estudio ingresaron por ictus. Los grupos terapéuticos más prescritos fueron los del sistema cardiovascular, y entre ellos, los agentes antitrombóticos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de FIM para ningún grupo terapéutico.
4. Un 29,6% de todos los medicamentos prescritos en los pacientes con DC fueron “off-label” y más de la mitad de ellos fueron del grupo terapéutico del sistema nervioso.
5. Las principales indicaciones “off-label” detectadas fueron el trastorno conductual y el insomnio.  
Los grupos terapéuticos que se prescribieron para el control del trastorno conductual fueron: antidepresivos, antipsicóticos atípicos y ansiolíticos.  
El ácido valproico fue el antidepresivo que más se utilizó. Este medicamento ha mostrado algún éxito en el control o reducción de la incidencia de este trastorno en DC.  
En cuanto a los antipsicóticos atípicos, la evidencia también es escasa.  
Las guías de práctica clínica no recomiendan el uso de benzodiazepinas en estos pacientes por sus efectos adversos.  
La principal indicación “off-label” de los antidepresivos fue el insomnio. Ninguno tiene la indicación aprobada para este uso ya que hay controversia en cuanto a su eficacia.

## 6.2 LESIÓN MEDULAR

6. Más del 75% de los pacientes con LM que ingresaron para tratamiento rehabilitador se consideraron polimedicados. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la prescripción de 6 o más fármacos y las características demográficas y clínicas de la población del estudio.
7. Los grupos terapéuticos más prescritos en estos pacientes fueron otros analgésicos y antipiréticos, siendo el paracetamol el más habitual, seguido de los laxantes. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de FIM para ningún grupo terapéutico.
8. La prescripción “off-label” se produjo entre los pacientes con LM en un 17,9%. Los que más se usaron fueron los grupos terapéuticos del sistema nervioso.
9. La principal indicación “off-label” fue el dolor neuropático. Los grupos terapéuticos que se utilizaron fueron: antiepilépticos, antidepresivos y opioides. Gabapentina fue el antiepiléptico que más se utilizó. A pesar de la escasa evidencia, expertos en LM sugieren su uso en primera línea para el tratamiento del dolor neuropático. Existen pocos datos que apoyen clonazepam en este tipo de dolor. Duloxetina parece ser útil para esta indicación a pesar de que falten estudios de eficacia en estos pacientes. La utilización de opioides en este tipo de dolor es controvertida debido a los problemas fisiológicos, patológicos y psicosociales que implican su uso.





## **7. BIBLIOGRAFÍA**

---

1. Tortosa A. Sistema Nervioso: anatomía. *Infermera Virtual* [Internet]. Barcelona: Col·legi Oficial d'Infermeres i Infermers de Barcelona. [cited 2021 Jun 4] . 31 p. Disponible en: <https://www.infermeravirtual.com/files/media/file/99/Sistema%20nervioso.pdf?1358605492>
2. Eisen A. Anatomy and localization of spinal cord disorders. *Uptodate*. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/anatomy-and-localization-of-spinal-cord-disorders>. Updated Jun 24, 2020. Accedido el 24 de junio de 2020.
3. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006 Mar;148(3):255-68; discussion 268. doi: 10.1007/s00701-005-0651-y.
4. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg EW, Lingsma HF, Maas AI. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015 Oct;157(10):1683-96. doi: 10.1007/s00701-015-2512-7.
5. Aguilar Naranjo JJ, Alda Diez JA, Bacuñana H, Bernabeu Guitart M, Bori de Fortuny I, Colomé Roura R, Duarte Oller E, de la Rosa Cobo JJ, Duaso Caldes N, Fadol Risso L, Febrer Rotger A, López Sala A, Medina Cantillo J, Medina Casanovas J, Rodríguez Sandiás C, Pujiula Masó J, Rodríguez Sandiás C, Roig Rovira T, Miguel Ruiz Idiago J, Sans Fito A, Torrades i Carbó N, Usabiaga Bernal T. Intervenciones de rehabilitación en traumatismo craneoencefálico: consenso multidisciplinar. 2010. Barcelona. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. 113P. Disponible a: [https://aquas.gencat.cat/web/.content/minisite/aquas/publicacions/2010/pdf/rhb\\_tce\\_aiaqs\\_2010es.pdf](https://aquas.gencat.cat/web/.content/minisite/aquas/publicacions/2010/pdf/rhb_tce_aiaqs_2010es.pdf)
6. Sociedad Española de Neurología. Atlas del ictus en España 2019. Disponible en: [https://www.sen.es/images/2020/atlas/Atlas\\_del\\_ictus\\_de\\_Espana\\_version\\_web.pdf](https://www.sen.es/images/2020/atlas/Atlas_del_ictus_de_Espana_version_web.pdf). Consultado en: 31/01/2021.
7. Martínez-Ricarte F. Fisiopatología del traumatismo craneoencefálico. Clasificación de las lesiones cerebrales traumáticas: lesiones primarias y secundarias; concepto de herniación cerebral. X Curso de Cuidados de Enfermería en Paciente Neurocrítico. 2012. 6p. Disponible en: <https://www.neurotrauma.net/pic2012/uploads/Documentacion/Enfermeria/MartinezRicarte.pdf>. Consultado en: 11/03/2021.

8. Díez Tejedor E, Fuentes B, Gil Núñez AC, Gil Peralta A, Matías Guiu J, por el comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Guía para el tratamiento preventivo de la isquemia cerebral en Guía para el tratamiento y prevención del ictus Guías y protocolos de la SEN. Barcelona: Prous Science; 2006. p. 133-83.

9. Vella MA, Crandall ML, Patel MB. Acute Management of Traumatic Brain Injury. *Surg Clin North Am.* 2017 Oct;97(5):1015-1030. doi: 10.1016/j.suc.2017.06.003.

10. Cosano G, Giangreco M, Ussai S, Giorgini T, Biasutti E, Barbone F, Pisa FE; Group for the Study of Medication Use in Centres for Post-acute Brain Injury Rehabilitation. Polypharmacy and the use of medications in inpatients with acquired brain injury during post-acute rehabilitation: A cross-sectional study. *Brain Inj.* 2016;30(3):353-62. doi: 10.3109/02699052.2015.1118767.

11. Schultz BA, Bellamkonda E. Management of Medical Complications During the Rehabilitation of Moderate-Severe Traumatic Brain Injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2017 May;28(2):259-270. doi: 10.1016/j.pmr.2016.12.004.

12. Chohan SA, Venkatesh PK, How CH. Long-term complications of stroke and secondary prevention: an overview for primary care physicians. *Singapore Med J.* 2019 Dec;60(12):616-620. doi: 10.11622/smedj.2019158..

13. Takizawa C, Gemmell E, Kenworthy J, Speyer R. A Systematic Review of the Prevalence of Oropharyngeal Dysphagia in Stroke, Parkinson's Disease, Alzheimer's Disease, Head Injury, and Pneumonia. *Dysphagia.* 2016 Jun;31(3):434-41. doi: 10.1007/s00455-016-9695-9.

14. Stéfan A, Mathé JF; SOFMER group. What are the disruptive symptoms of behavioral disorders after traumatic brain injury? A systematic review leading to recommendations for good practices. *Ann Phys Rehabil Med.* 2016 Feb;59(1):5-17. doi: 10.1016/j.rehab.2015.11.002.

15. Cipriani A, Williams T, Nikolakopoulou A, Salanti G, Chaimani A, Ipser J, Cowen PJ, Geddes JR, Stein DJ. Comparative efficacy and acceptability of pharmacological treatments for post-traumatic stress disorder in adults: a network meta-analysis. *Psychol Med.* 2018 Sep;48(12):1975-1984. doi: 10.1017/S003329171700349X.

16. Polich G, Iaccarino MA, Zafonte R. Psychopharmacology of traumatic brain injury. *Handb Clin Neurol*. 2019; 165:253-267. doi: 10.1016/B978-0-444-64012
17. Cumming TB, Packer M, Kramer SF, English C. The prevalence of fatigue after stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2016 Dec;11(9):968-977. doi: 10.1177/1747493016669861.
18. Iddagoda MT, Inderjeeth CA, Chan K, Raymond WD. Post-stroke sleep disturbances and rehabilitation outcomes: a prospective cohort study. *Intern Med J*. 2020 Feb;50(2):208-213. doi: 10.1111/imj.14372.
19. Cunha DA, Camargos S, Passos VMA, Mello CM, Vaz LS, Lima LRS. Heterotopic Ossification After Stroke: Clinical Profile and Severity of Ossification. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019 Feb;28(2):513-520. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.10.032.
20. Persson CU, Holmegaard L, Redfors P, Jern C, Blomstrand C, Jood K. Increased muscle tone and contracture late after ischemic stroke. *Brain Behav*. 2020 Feb;10(2):e01509. doi: 10.1002/brb3.1509.
21. Wat R, Mammi M, Paredes J, Haines J, Alasmari M, Liew A, Lu VM, Arnaout O, Smith TR, Gormley WB, Aglio LS, Mekary RA, Zaidi H. The Effectiveness of Antiepileptic Medications as Prophylaxis of Early Seizure in Patients with Traumatic Brain Injury Compared with Placebo or No Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2019 Feb;122:433-440. doi: 10.1016/j.wneu.2018.11.076.
22. Cui H, He G, Yang S, Lv Y, Jiang Z, Gang X, Wang G. Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion and Cerebral Salt-Wasting Syndromes in Neurological Patients. *Front Neurosci*. 2019 Nov 8;13:1170. doi: 10.3389/fnins.2019.01170.
23. Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij JD, Dijkgraaf MG, van de Beek D. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2011 Sep 20;11:110. doi: 10.1186/1471-2377-11-110.

24. Kohok DD, Sico JJ, Baye F, Myers L, Coffing J, Kamalesh M, Bravata DM. Post-stroke hypertension control and receipt of health care services among veterans. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018 Feb;20(2):382-387. doi: 10.1111/jch.13194.
25. Abrams G, Wakasa M. Chronic complications of spinal cord injury and disease. Uptodate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/chronic-complications-of-spinal-cord-injury-and-diseaseUpdated> Feb 22, 2021 Accedido: 25/02/2020
26. Hansebout RR, Kachur E. Acute traumatic spinal cord injury. Uptodate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/acute-traumatic-spinal-cord-injury>. Updated Jul 18, 2018. Accedido: 25/02/2020
27. Fehlings MG, Tetreault LA, Wilson JR, Kwon BK, Burns AS, Martin AR, Hawryluk G, Harrop JS. A Clinical Practice Guideline for the Management of Acute Spinal Cord Injury: Introduction, Rationale, and Scope. *Global Spine J*. 2017 Sep;7(3 Suppl):84S-94S. doi: 10.1177/2192568217703387.
28. Kirshblum S, Brooks M. Rehabilitation of Spinal Cord Injury. In: Frontera WR, DeLisa JA, editors. *DeLisa's Physical Medicine & Rehabilitation: Principles and Practice*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins Health; 2010. p 665-716.
29. Sweis R, Biller J. Systemic Complications of Spinal Cord Injury. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017 Feb;17(2):8. doi: 10.1007/s11910-017-0715-4.
30. Instituto Nacional de Estadística. Esperanza de Vida. Disponible en INE. [https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es\\_ES&c=INESeccion\\_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout](https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout). Accedido: 12 junio 2021
31. Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2018;17(12):1185-1196. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1546841>
32. Hughes CM, Cooper JA, Ryan C. Going beyond the numbers – a call to redefine polypharmacy. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77(6):915-916. <https://doi.org/10.1111/bcp.12284>

33. Khezrian M, McNeil CJ, Murray AD, Myint PK. An overview of prevalence, determinants and health outcomes of polypharmacy. *Ther Adv Drug Saf.* 2020 Jun 12;11:2042098620933741. doi: 10.1177/2042098620933741.
34. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012 Jul 7;380(9836):37-43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
35. Martín-Pérez M, López de Andrés A, Hernández-Barrera V, Jiménez-García R, Jiménez-trujillo I, Palacios-Ceña D, Carrasco-Garrido P. Prevalencia de polifarmacia en la población mayor de 65 años en España: análisis de las Encuestas Nacionales de Salud 2006 y 2011/12. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2017;52(1):2-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2016.07.006>.
36. Gavilán-Moral E, Villafaina-Barroso A, Jiménez-de Gracia L, Gómez Santana Mdel C. Ancianos frágiles polimedicados: ¿es la deprescripción de medicamentos la salida? *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2012 Jul-Aug;47(4):162-7.
37. Estudio APEAS. Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.194p.
38. World Health Organization. Adherence to long term therapies: evidence for action. Ginebra, 2003. disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf;jsessionid=306504060D BD446ECA0F79319198F0F2?sequence=1>. Consultado en: 20/12/2020.
39. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud Organización Mundial de la Salud. Ginebra, 2015. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186466/1/9789240694873\\_spa.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186466/1/9789240694873_spa.pdf?ua=1). Consultado en: 20/12/2020.
40. Guilcher SJT, Hogan ME, Calzavara A, Hitzig SL, Patel T, Packer T, Lofters AK. Prescription drug claims following a traumatic spinal cord injury for older adults: a retrospective population-based study in Ontario, Canada. *Spinal Cord.* 2018 Nov;56(11):1059-1068. doi: 10.1038/s41393-018-0174-z.

41. Patel T, Milligan J, Lee J. Medication-related problems in individuals with spinal cord injury in a primary care-based clinic. *J Spinal Cord Med.* 2017 Jan;40(1):54-61. doi: 10.1179/2045772315Y.0000000055.
42. Kitzman P, Cecil D, Kolpek JH. The risks of polypharmacy following spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 2017;40(2):147-153. doi:10.1179/2045772314Y.0000000235
43. Hand BN, Krause JS, Simpson KN. Polypharmacy and adverse drug events among propensity score matched privately insured persons with and without spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2018 Jun;56(6):591-597. doi: 10.1038/s41393-017-0050-2.
44. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe anual del Sistema Nacional de Salud, 2012 Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/infos2012.pdf>. Consultado en: 20/12/2020.
45. Gavilán Moral E, Villafaina Barroso A (editores). Polimedición y salud: estrategias para la adecuación terapéutica. Barcelona: Reprodisseny .2014
46. Lenk C, Duttge G. Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective. *Ther Clin Risk Manag.* 2014 Jul 12;10:537-46. doi: 10.2147/TCRM.S40232.
47. European Medicines Agency (EMA) 2013: Guideline on good pharmacovigilance practice (GVP) Annex I – Definitions (Rev 2). EMA/876333/2011 Rev 2\*. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-4\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-4_en.pdf). Consultado en: 28/04/2021.
48. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med.* 2006 May 8;166(9):1021-6. doi: 10.1001/archinte.166.9.1021.
49. Magalhães J, Rodrigues AT, Roque F, Figueiras A, Falcão A, Herdeiro MT. Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Jan;71(1):1-13. doi: 10.1007/s00228-014-1768-9.

50. Monroy M, Galán N, Martorell C, Ginés J, Periañez L. Evaluación de la prescripción de fármacos fuera de ficha técnica en el Servicio de Oncología. 55º Congreso Nacional de la SEFH. Madrid. 2010
51. Kharadi D, Patel K, Rana D, Patel V. Off-label drug use in Psychiatry Outpatient Department: A prospective study at a Tertiary Care Teaching Hospital. *J Basic Clin Pharm.* 2015 Mar;6(2):45-9. doi: 10.4103/0976-0105.152090.
52. Gor KA, Shah KN, Joshi PB, Joshi HM, Rana DA, Malhotra SD. Off-label drugs use in neurology outpatient department: A prospective study at a tertiary care teaching hospital. *Perspect Clin Res.* 2020 Jan-Mar;11(1):31-36. doi: 10.4103/picr.PICR\_117\_18.
53. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(10):982-990. <https://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.04.207>
54. Vijay A, Becker JE, Ross JS. Patterns and predictors of off-label prescription of psychiatric drugs. *PLoS ONE* 2018; 13(7): e0198363. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198363>
55. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE n.1.174 del 20/7/2009. Accesible en <https://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>. Consultado en: 28/04/2021.
56. Delgado O, Puigventós F, Clopés A. Posicionamiento del farmacéutico de hospital ante la utilización de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas. *Farm Hosp.* 2009 Sep-Oct;33(5):237-9. Spanish. doi: 10.1016/s1130-6343(09)72462-6.
57. Ley LEY 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE núm. 274, de 15 de noviembre de 2002. Disponible en: <https://www.boe.es/boe/dias/2002/11/15/pdfs/A40126-40132.pdf>. Consultado en: 28/04/2021.
58. Diario Oficial de las Comunidades Europeas. DIRECTIVA 2001/83/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código



comunitario sobre medicamentos para uso humano. Disponible en: <https://www.boe.es/doue/2001/311/L00067-00128.pdf>. Consultado en: 28/04/2021.

59. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA. 1992 Nov 4;268(17):2420-5. doi: 10.1001/jama.1992.03490170092032.

60. Ćurković M, Gorjanski D. Knowledge and attitudes of patients in primary care on off-label treatment. Int J Risk Saf Med. 2018;29(3-4):181-192. doi: 10.3233/JRS-180019.

61. Ortega A, Puigventós F, Santos-Ramos B, Calderón B y Vilanova M. Caracterización y variabilidad de los informe de evaluación de medicamentos en la página web del grupo GENESIS de la SEFH. Farm Hosp. 2011;35(3):140-7

62. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. BOE» núm. 98, de 24/04/2012. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2012/BOE-A-2012-5403-consolidado.pdf>. Consultado en: 28/04/2021.

63. Commission Expert Group on Safe and Timely Access to Medicines for Patients (“STAMP”) - European Commission [Internet]. Available from: [https://ec.europa.eu/health/documents/pharmaceutical-committee/stamp\\_en](https://ec.europa.eu/health/documents/pharmaceutical-committee/stamp_en). Consultado en: 28/04/2021.

64. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/ DDD Index 2016. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; [16/12/2015; 26/8/2016]. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>. Consultado en: 09/05/2018.

65. Rappaport M, Hall KM, Hopkins K, Belleza T, Cope DN. Disability rating scale for severe head trauma: coma to community. Arch Phys Med Rehabil. 1982 Mar;63(3):118-23.

66. Hagen, C, Malkmus, D, Durham P (1979) Levels of cognitive functioning. In: Professional Staff Association of Rancho Los Amigos National Rehabilitation Center (ed) Rehabilitation of the Head Injured Adult; Comprehensive Physical Management. Downey, CA, pp 87-88

67. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*. 1965 Feb;14:61-5.
68. National Institute of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Stroke Scale. 2018. Disponible a: [https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/NIH\\_Stroke\\_Scale\\_Booklet.pdf](https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/NIH_Stroke_Scale_Booklet.pdf). Consultado en: 23/08/2018.
69. Granger CV, Hamilton BB, Sherwin FS. Guide for the use of the uniform data set for medical rehabilitation. Uniform Data System for Medical Rehabilitation Project Office, Buffalo General Hospital, New York. 1986.
70. American Spinal Injury Association: International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury, revised 2000; Atlanta, GA, Revised 2011.
71. Gwee KA, Goh V, Lima G, Setia S. Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risks versus benefits. *J Pain Res*. 2018 Feb 14;11:361-374. doi: 10.2147/JPR.S156938.
72. Kose E, Maruyama R, Okazoe S, Hayashi H. Impact of Polypharmacy on the Rehabilitation Outcome of Japanese Stroke Patients in the Convalescent Rehabilitation Ward. *J Aging Res*. 2016;2016:7957825. doi: 10.1155/2016/7957825.
73. Hammond F, Barret R, Shea T, Seel R, Mc Allister T, Kaelin D, et al. Psychotropic Medication Use during Inpatient Rehabilitation for Traumatic Brain Injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96:S256-e.e14. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.01.025>
74. Ghalaenovi H, Fattahi A, Koochpayehzadeh J, Khodadost M, Fatahi N, Taheri M, Azimi A, Rohani S, Rahatlou H. The effects of amantadine on traumatic brain injury outcome: a double-blind, randomized, controlled, clinical trial. *Brain Inj*. 2018;32(8):1050-1055. doi: 10.1080/02699052.2018.1476733.
75. Carlile M, Nicewander D, Yablon SA, Brown A, Brunner R, Burke D, Chae H, Englander J, Flanagan S, Hammond F, Khademi A, Lombard LA, Meythaler JM, Mysiw WJ, Zafonte R, Diaz-Arrastia R. Prophylaxis for venous thromboembolism during rehabilitation for traumatic brain

injury: a multicenter observational study. *J Trauma*. 2010 Apr;68(4):916-23. doi: 10.1097/TA.0b013e3181b16d2d.

76. Samuel S, Allison TA, Lee K, Choi HA. Pharmacologic Management of Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity After Brain Injury. *J Neurosci Nurs*. 2016 Apr;48(2):82-9. doi: 10.1097/JNN.000000000000207.

77. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL; American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018 Mar;49(3):e46-e110. doi: 10.1161/STR.0000000000000158.

78. Deng L, Qiu S, Yang Y, Wang L, Li Y, Lin J, Wei Q, Yang L, Wang D, Liu M. Efficacy and tolerability of pharmacotherapy for post-stroke depression: a network meta-analysis. *Oncotarget*. 2018 Jan 3;9(34):23718-23728. doi: 10.18632/oncotarget.23891.

79. Qin B, Chen H, Gao W, Zhao LB, Zhao MJ, Qin HX, Chen W, Chen L, Yang MX. Efficacy, acceptability, and tolerability of antidepressant treatments for patients with post-stroke depression: a network meta-analysis. *Braz J Med Biol Res*. 2018;51(7):e7218. doi: 10.1590/1414-431x20187218.

80. Allida S, Cox KL, Hsieh CF, Lang H, House A, Hackett ML. Pharmacological, psychological, and non-invasive brain stimulation interventions for treating depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 28;1(1):CD003437. doi: 10.1002/14651858.CD003437.pub4.

81. Mehta S, McIntyre A, Janzen S, Iruthayarajah J, Bateman A, Teasell R. Pharmacological management of agitation among individuals with moderate to severe acquired brain injury: A systematic review. *Brain Inj*. 2018;32(3):287-296. doi: 10.1080/02699052.2017.1419377.

82. Everitt H, Baldwin DS, Stuart B, Lipinska G, Mayers A, Malizia AL, Manson CC, Wilson S. Antidepressants for insomnia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 14;5(5):CD010753. doi: 10.1002/14651858.CD010753.pub2.

83. Atkin T, Comai S, Gobbi G. Drugs for Insomnia beyond Benzodiazepines: Pharmacology, Clinical Applications, and Discovery. *Pharmacol Rev.* 2018 Apr;70(2):197-245. doi: 10.1124/pr.117.014381.
84. Allida S, Patel K, House A, Hackett ML. Pharmaceutical interventions for emotionalism after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Mar 19;3(3):CD003690. doi: 10.1002/14651858.CD003690.pub4.
85. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/?lang=ca>. Consultado en: 17/06/2021.
86. Urits I, Peck J, Orhurhu MS, Wolf J, Patel R, Orhurhu V, Kaye AD, Viswanath O. off-label Antidepressant Use for Treatment and Management of Chronic Pain: Evolving Understanding and Comprehensive Review. *Curr Pain Headache Rep.* 2019 Jul 29;23(9):66. doi: 10.1007/s11916-019-0803-z.
87. Sartori SB, Singewald N. Novel pharmacological targets in drug development for the treatment of anxiety and anxiety-related disorders. *Pharmacol Ther.* 2019 Dec;204:107402. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.107402.
88. Wat R, Mammi M, Paredes J, Haines J, Alasmari M, Liew A, Lu VM, Arnaout O, Smith TR, Gormley WB, Aglio LS, Mekary RA, Zaidi H. The Effectiveness of Antiepileptic Medications as Prophylaxis of Early Seizure in Patients with Traumatic Brain Injury Compared with Placebo or No Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2019 Feb;122:433-440. doi: 10.1016/j.wneu.2018.11.076.
89. Aubut JA, Bayley M, Lee T, Janzen S, Teasell R. Neuropharmacological Interventions Post ABI-V10-2014. In: ERABI Research Groups. Evidence-Based Review of Moderate To Severe Acquired Brain Injury (ERABI), ABIEBR, London. 2018; Module 12. [https://erabi.ca/wp-content/uploads/2018/12/Module12\\_V12\\_final-draft.pdf](https://erabi.ca/wp-content/uploads/2018/12/Module12_V12_final-draft.pdf) Accedido en: 7 Feb 2018
90. Szok D, Tajti J, Nyári A, Vécsei L. Therapeutic Approaches for Peripheral and Central Neuropathic Pain. *Behav Neurol.* 2019 Nov 21;2019:8685954. doi: 10.1155/2019/8685954.

91. Liampas A, Velidakis N, Georgiou T, Vadalouca A, Varrassi G, Hadjigeorgiou GM, Tsigoulis G, Zis P. Prevalence and Management Challenges in Central Post-Stroke Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Ther.* 2020 Jul;37(7):3278-3291. doi: 10.1007/s12325-020-01388-w.
92. Goodman CW, Brett AS. A Clinical Overview of off-label Use of Gabapentinoid Drugs. *JAMA Intern Med.* 2019 May 1;179(5):695-701. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0086.
93. Pisa FE, Cosano G, Giangreco M, Giorgini T, Biasutti E, Barbone F; Group for the Study of Medication Use in Centers for Post-acute Brain Injury Rehabilitation. Prescribing practice and off-label use of psychotropic medications in post-acute brain injury rehabilitation centres: a cross-sectional survey. *Brain Inj.* 2015;29(4):508-16. doi: 10.3109/02699052.2014.992474.
94. Lagalle M, Ruet A, Villart M, Azouvi P, Michelon H. Use of psychotropic drugs in physically disabled patients: One-shot prevalence and medical practice assessment in a physical and rehabilitation medicine ward. *Ann Phys Rehabil Med.* 2015 Dec;58(6):357-8. doi: 10.1016/j.rehab.2015.10.004.
95. Chen JJ, Ondo WG, Dashtipour K, Swope DM. Tetrabenazine for the treatment of hyperkinetic movement disorders: a review of the literature. *Clin Ther.* 2012 Jul;34(7):1487-504. doi: 10.1016/j.clinthera.2012.06.010.
96. Bashir H, Jankovic J. Treatment options for chorea. *Expert Rev Neurother.* 2018 Jan;18(1):51-63. doi: 10.1080/14737175.2018.1403899.
97. Informe anual de gasto farmacéutico del Sistema Nacional de Salud 2016. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/datos/diciembre2016.htm>. Consultado el: 11/3/2018.
98. Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, Rojas-Fernandez C, Walsh K, Welch V, Moayyedi P. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline. *Can Fam Physician.* 2017 May;63(5):354-364. .
99. Carstairs SD. Ondansetron Use in Pregnancy and Birth Defects: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2016 May;127(5):878-883. doi: 10.1097/AOG.0000000000001388.

100. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silleesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006 Aug 10;355(6):549-59. doi: 10.1056/NEJMoa061894.
101. Delgado Silveira E, Montero Errasquín B, Muñoz García M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano Montoya I, Sánchez-Castellano C, Cruz-Jentoft AJ. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2015 Mar-Apr;50(2):89-96. doi: 10.1016/j.regg.2014.10.005.
102. Loggini A, Tangonan R, El Ammar F, Mansour A, Goldenberg FD, Kramer CL, Lazaridis C. The role of amantadine in cognitive recovery early after traumatic brain injury: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 Jul;194:105815. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105815. Epub 2020 Mar 21.
103. Practice guideline update recommendations summary: Disorders of consciousness: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Neurology.* 2019 Jul 16;93(3):135. doi: 10.1212/WNL.0000000000007382.
104. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2009 May 13;301(18):1909-19. doi: 10.1001/jama.2009.623.
105. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Pharmacological interventions for treating sialorrhea associated with neurological disorders: A mixed treatment network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Neurosci.* 2018 May;51:12-17. doi: 10.1016/j.jocn.2018.02.011.
106. Burns AS, Rivas DA, Ditunno JF. The management of neurogenic bladder and sexual dysfunction after spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976).* 2001 Dec 15;26(24 Suppl):S129-36. doi: 10.1097/00007632-200112151-00022.

107. Kakizaki H, Ameda K, Kobayashi S, Tanaka H, Shibata T, Koyanagi T. Urodynamic effects of alpha1-blocker tamsulosin on voiding dysfunction in patients with neurogenic bladder. *Int J Urol*. 2003 Nov;10(11):576-81. doi: 10.1046/j.1442-2042.2003.00710.x.
108. Hoorn EJ, Spasovski G. Recent developments in the management of acute and chronic hyponatremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019 Sep;28(5):424-432. doi: 10.1097/MNH.0000000000000528.
109. Cadel L, C Everall A, Hitzig SL, Packer TL, Patel T, Lofters A, Guilcher SJT. Spinal cord injury and polypharmacy: a scoping review. *Disabil Rehabil*. 2020 Dec;42(26):3858-3870. doi: 10.1080/09638288.2019.1610085.
110. Rouleau P, Guertin PA. Traumatic and nontraumatic spinal-cord-injured patients in Quebec, Canada. Part 3: pharmacological characteristics. *Spinal Cord*. 2011 Feb;49(2):186-95. doi: 10.1038/sc.2010.70.
111. Coggrave M, Norton C, Cody JD. Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 13;(1):CD002115. doi: 10.1002/14651858.CD002115.pub5.
112. Rosman AS, Chaparala G, Monga A, Spungen AM, Bauman WA, Korsten MA. Intramuscular neostigmine and glycopyrrolate safely accelerated bowel evacuation in patients with spinal cord injury and defecatory disorders. *Dig Dis Sci*. 2008 Oct;53(10):2710-3. doi: 10.1007/s10620-008-0216-z.
113. House JG, Stiens SA. Pharmacologically initiated defecation for persons with spinal cord injury: effectiveness of three agents. *Arch Phys Med Rehabil*. 1997 Oct;78(10):1062-5. doi: 10.1016/s0003-9993(97)90128-3.
114. Hatch MN, Cushing TR, Carlson GD, Chang EY. Neuropathic pain and SCI: Identification and treatment strategies in the 21st century. *J Neurol Sci*. 2018 Jan 15;384:75-83. doi: 10.1016/j.jns.2017.11.018.

115. Abrams G, Wakasa M. Chronic complications of spinal cord injury and disease. UpToDate. Disponible en: [www.uptodate.com/contents/chronic-complications-of-spinal-cord-injury-and-disease](http://www.uptodate.com/contents/chronic-complications-of-spinal-cord-injury-and-disease). Updated Feb 22, 2021. Accedido 11 de mayo de 2021.
116. Hugel H, Ellershaw JE, Dickman A. Clonazepam as an adjuvant analgesic in patients with cancer-related neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2003 Dec;26(6):1073-4. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2003.09.005.
117. Portenoy RK, Ahmed E, Keilson YY. Cancer pain management: adjuvant analgesics (coanalgesics). UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cancer-pain-management-adjuvant-analgesics-coanalgesics>. Updated Apr 21, 2021. Accedido el 11 de mayo de 2021.
118. Attal N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2019 Jan-Feb;175(1-2):46-50. doi: 10.1016/j.neurol.2018.08.005. Epub 2018 Oct 11.
119. Burry L, Mehta S, Perreault MM, et al. Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6(6):CD005594. Published 2018 Jun 18. doi:10.1002/14651858.CD005594.pub3
120. Sehti S, Murphy TF. Management of infection in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. UpToDate. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-infection-in-exacerbations-of-chronic-obstructive-pulmonary-disease>. Updated Jan 23, 2020. Accedido el 19 de mayo de 2021.
121. Garshick E. Respiratory complications in the adult patient with chronic spinal cord injury. UpToDate, <https://www.uptodate.com/contents/respiratory-complications-in-the-adult-patient-with-chronic-spinal-cord-injury>. Updated Sep 18, 2020. Accedido el 19 de mayo de 2021.
122. Ros Castelló V, Sánchez Sánchez A, Natera Villalba E, Gómez López A, Parra P, Rodríguez Jorge F, Buisán Catevilla J, García Barragán N, Masjuan J, Corral I. Spinal cord infarction: aetiology, imaging findings, and prognostic factors in a series of 41 patients. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021 Feb 10:S0213-4853(21)00002-5. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2020.11.014.



123. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. PMID: 32860505.

124. Romo PGB, Smith CP, Cox A, Averbeck MA, Dowling C, Beckford C, Manohar P, Duran S, Cameron AP. Non-surgical urologic management of neurogenic bladder after spinal cord injury. *World J Urol*. 2018 Oct;36(10):1555-1568. doi: 10.1007/s00345-018-2419-z.

125. Palma JA, Kaufmann H. Management of Orthostatic Hypotension. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020 Feb;26(1):154-177. doi: 10.1212/CON.0000000000000816.



## **8. ANEXO**

---



# Prevalence of medication and off-label medication use in acquired brain injury at a neurorehabilitation hospital

Raquel Merino<sup>1</sup> · Ana Pérez<sup>1</sup> · Josana Fierro<sup>1</sup> · Rosa Terré<sup>2</sup>

Received: 5 November 2018 / Accepted: 15 February 2019  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

## Abstract

**Purpose** Patients who suffer acquired brain injury (ABI) require a great variety of drugs. Furthermore, the lack of evidence on the medication effects in this type of patient increases off-label prescription. The aim of this study was to describe the pattern of medication use and the practice of prescribing off-label drugs in these patients.

**Methods** A cross-sectional study was conducted in patients with ABI, of either traumatic or non-traumatic cause, admitted to a neurorehabilitation hospital for rehabilitation. Demographic and clinical data and prevalence of medication use and off-label prescription were collected.

**Results** The majority of the studied patients (85.2%) were considered polymedicated since they were prescribed  $\geq 6$  drugs concomitantly. In traumatic brain injury (TBI) patients, antidepressants (81.5%) were the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) group's most prescribed versus antithrombotic agents (80.5%) in non-traumatic brain injury (N-TBI) patients. Up to 37.3% of all active substances prescribed in TBI patients were off-label compared with 24.9% in N-TBI patients. The most prescribed off-label active substances in both groups were those related to the Nervous System (N) ATC group to treat neurobehavioural problems.

**Conclusion** A multidisciplinary pharmacotherapeutic follow-up of these patients would be essential to address the high prescription rate of medications and the off-label prescription practice. In this way, medication problems related to polypharmacy could be minimised and the benefit-risk ratio of prescribed off-label drugs could be ensured according to the available medical evidence.

**Keywords** Acquired brain injury · Polypharmacy · Off-label prescription · Neurobehavioural · Neurorehabilitation

## Introduction

Polypharmacy is a term applied to the use of several drugs to treat one or multiple comorbidities. Studies show that polypharmacy potentially increases the risk of interactions and adverse events and, furthermore, can render therapeutic adherence of the patient difficult [1]. This concept has been highly assessed in adults with multi-morbidity, the elderly and nursing home residents [2–4]. However, few studies have analysed polypharmacy in patients admitted to neurorehabilitation hospitals [5].

Patients who suffer from acquired brain injury (ABI), either traumatic or non-traumatic, normally have neurobehavioural problems (agitation, seizures, depression, insomnia, chronic pain) [6–10]; the treatment of which requires multiple psychotropic medications. Similarly, it should be remembered that these patients may suffer from other medical problems [5] that also require the use of other types of drug. Therefore, it must be considered that we are dealing with a highly medicated patient.

Medications must be safe and effective for their labelled use. However, on occasions, they are used for indications that differ from those approved by the regulatory agencies (off-label). The absence of approval for an indication or group of patients does not mean that the medication use is inappropriate for that indication or population provided scientific evidence exists for that. Furthermore, evidence on medication effects in patients with ABI [11, 12] is lacking which might pose a problem. Thus, it is the patient's clinical situation, physician's personal experience or preferences and extrapolation of the available evidence of an off-label indication to an unstudied population which ultimately aid

✉ Raquel Merino  
rmerino@guttmann.com

<sup>1</sup> Pharmacy Service, Institut Guttmann, Neurorehabilitation Hospital, Camí de Can Ruti s/n, 08916 Badalona, Barcelona, Spain

<sup>2</sup> Neurorehabilitation Unit, Institut Guttmann, Neurorehabilitation Hospital, Camí de Can Ruti s/n, 08916 Badalona, Barcelona, Spain

medication management during acute rehabilitation [11, 12]. Reports in the literature on the prevalence of off-label prescription in this type of patient are scant [11].

This study, conducted at a specialised neurorehabilitation hospital, aimed to describe the drugs prescribed to patients who have suffered either traumatic or non-traumatic acquired brain injury, assess the prevalence of polypharmacy and its association with patient characteristics, analyse the practice of prescribing off-label drugs and compare the pattern of prescribed medication between traumatic brain injury (TBI) and non-traumatic brain injury (N-TBI) patients.

## Methods

### Study design

A cross-sectional study was conducted in patients with ABI admitted to a neurorehabilitation hospital. Regarding inclusion criteria, all patients with ABI of either traumatic or non-traumatic cause admitted for rehabilitation were included in the study.

A computer tool was created specifically to acquire the required information. Thus, the following data could be extracted from the electronic medical record of the hospital for each admitted patient:

Demographic characteristics: sex and age

Clinical characteristics: aetiology, time since injury and functional assessment at admission with different scales according to the cause of ABI.

TBI: Glasgow Coma Scale, Disability Rating Scale (DRS) [13] and the RANCHO Level of Cognitive Functioning Scale (RLCF) [14] scores were collected. Patients were grouped according to their cognitive function: RLCF score 2–3 (minimal consciousness), RLCF score 4–5 (confused, agitated or inappropriate response) and RLCF score 6–8 (confused appropriate response).

N-TBI: Barthel scale [15] and Functional Independence Measure (FIM) [16] scores were collected. In patients who had suffered a stroke, the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) [17] score was also collected. With a view to grouping patients according to the degree of functionality, the following groups were established: FIM score  $\leq 36$  (need for maximum assistance), FIM score 37–72 (need for moderate-minimum assistance) and FIM score 73–126 (need for supervision or independent patient).

Medication: all prescribed active substances for each admitted patient and their group according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system code [18]. The first ten most prescribed ATC groups according to the type of ABI were identified.

The term “polypharmacy” lacks a single, precise definition [19] since there is no consensus, in quantitative terms, as to the number of drugs on which a patient is considered polymedicated [20, 21]. In line with other similar studies [5, 22], polypharmacy was defined as the prescription of  $\geq 6$  drugs.

Thus, a systematic review of each patient’s medical history was performed to confirm the purpose of use of each drug. The electronic medical record demands the physician to state the indication of each prescribed drug in the clinical course. In cases of doubt, admission reports, reports from other hospitals, comments associated with the prescribed drug in the electronic prescription from the hospital, the electronic prescription from primary care and the physician responsible for the patient were consulted.

The use of each prescribed medication was checked with the indication approved by the Spanish Medication Agency [23] to define off-label medication. If its use were outside such an indication, the medication was considered off-label.

### Statistical analysis

Statistical analysis consisted of a descriptive and a bivariate analysis. The sample was divided into two groups following TBI and N-TBI causes. Prescription of ATC groups and RLCF and FIM scales were compared, as well as polypharmacy with sex, age, time since injury and functional scales. Chi-square test was used for categorical variables. For continuous variables, Student’s *t* test and ANOVA were used when a normal distribution could be assumed and the Mann-Whitney *U* and Kruskal-Wallis tests when not. All values were reported as mean or median  $\pm$  max and min values in parentheses or percentage. A *p* value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

### Demographic and clinical data

Sixty-eight patients with ABI were included, 27 of which were TBI and 41 N-TBI (33 because of stroke, 4 for cerebral anoxia, 3 for tumour and 1 for encephalitis). Demographic and clinical data of both groups are detailed in Table 1.

In TBI patients, functional median score was 4 (range 2–8) according to RLCF and 3 (range 3–11) according to Glasgow Scale, and functional mean score was 16.3 (range 7–27) according to DRS. In N-TBI patients, functional mean score was 51.2 (range 18–115) according to FIM and 25.6 (range: 0–70) according to Barthel. In patients who had suffered from stroke, mean NIHSS was 14.8 (range 2–29).

**Table 1** Demographic and clinical data according to comorbidity

	TBI		N-TBI	
Age (years)	42 (21–74)		49 (8–72)	
Sex (male)	18 (66.7%)		27 (65.9%)	
Time since injury (months)	4.8 (1.4–9.2)		5.1 (0.6–38.1)	
Functional assessment	DRS	16.3 (7–27)	NIHSS	14.8 (2–29)
	Glasgow Scale	3 (3–11)	Barthel scale	25.6 (0–70)
	RLCF	4 (2–8)	FIM	51.2 (18–115)
	RLCF 2–3	29.6% (8)	FIM ≤36	39% (16)
	RLCF 4–5	48.2% (13)	FIM 37–72	39% (16)
	RLCF 6–8	22.2% (6)	FIM 73–126	22% (9)

DRS Disability Rating Scale, FIM Functional Independence Measurement, NIHSS National Institute of Health Stroke Scale, N-TBI non-traumatic brain injury, RLCF RANCHO Los Amigos Level of Cognitive Function Scale, TBI traumatic brain injury

## ATC groups

Results of ATC group's evaluation are detailed in Table 2.

In TBI, the most used ATC group was antidepressants (81.5%), mainly trazodone. Other analgesics and antipyretics (77.8%) such as paracetamol and antiepileptics (74.1%) and drugs for constipation (59.3%); antithrombotic agents (55.6%), mostly enoxaparin; and those for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux (55.6%) and antipsychotics (48.1%) were also prescribed. It is noteworthy that 22.2% of patients took beta-blocking agents (14.8% were given propranolol) and 14.8% direct-acting antivirals.

Among patients with N-TBI, the most used ATC group was antithrombotic agents (80.5%), mostly platelet aggregation inhibitors (48.8%). Other classes of medications mainly prescribed were other analgesics and antipyretics such as paracetamol (78%) and antidepressants (75.6%), with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) (46.3%) being the most used. The prescription of drugs for constipation (75.6%), peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux (73.2%) and antiepileptics (56.1%) should also be considered.

## Polypharmacy

In TBI patients, 249 active substances were prescribed versus 410 in N-TBI patients. Mean prescribed active substances per TBI patient was 9.2 (range 2–17) and per N-TBI patient was 9.9 (range 2–20). In TBI, 77.7% of patients were prescribed ≥ 6 drugs compared with 92.5% in N-TBI.

Sex, age, time since injury and all functional scales were correlated with taking ≥ 6 drugs. In TBI patients, DRS and the Glasgow Scale showed a statistically significant correlation ( $p = 0.030$ ,  $p = 0.027$ , respectively). Mean DRS was higher in the group of patients who took ≥ 6 drugs (17.5 versus 12.2) and mean Glasgow Scale was lower in the group of patients taking ≥ 6 drugs (4 versus 6.2). In N-TBI patients, age showed a statistically

significant correlation ( $p = 0.017$ ). Mean age was higher in the group of patients who took ≥ 6 drugs (50 versus 31 years).

## Correlation between ATC groups and RLCF and FIM scales

When prescription of the ATC groups was analysed in TBI according to the different groups of the RLCF scale, differences among the three RLCF groups for antiepileptics, antipsychotics, stomatological preparations, direct-acting antivirals and drugs for constipation were statistically significant ( $p = 0.012$ ,  $p = 0.001$ ,  $p = 0.004$ ,  $p = 0.004$ ,  $p = 0.028$ , respectively). The use of antiepileptics and antipsychotics was higher in the group of patients with RLCF scores of 4–5. Four patients with RLCF scores 2–3 were prescribed hexetidine as a stomatological preparation and amantadine as a direct-acting antiviral. The use rate of drugs for constipation decreased when RLCF score increased. Regarding the most used ATC groups, the prescription ratio within each RLCF group was higher in patients with lower RLCF scores. Results are shown in Fig. 1.

Prescription of the ATC groups in N-TBI according to the different groups of the FIM scale was also analysed. It should be noted that no significant correlation was found. Regarding the most used ATC groups, the prescription ratio within each FIM group was higher in patients with lower FIM scores (Fig. 2).

## Off-label prescription

Results of off-label prescription are described in Table 3.

Up to 37.3% of all active substances prescribed in TBI patients were off-label versus 24.9% in N-TBI. Importantly, the most prescribed off-label active substances in both groups were those related to the Nervous System (N) ATC group to treat neurobehavioural problems. With respect to drugs for peptic

**Table 2** Most frequently prescribed ATC groups in TBI and N-TBI patients

Therapeutic class (ATC Group)	Active substance	TBI		N-TBI	
		<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
Stomatological preparations (A01A)	Hexetidine	4	14.8	2	4.9
Drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux (A02B)		15	55.6	30	73.2
	Esomeprazole	7	25.9	6	14.6
	Omeprazole	6	22.2	22	53.7
	Pantoprazole	–	–	1	2.4
	Ranitidine	3	11.1	1	2.4
Drugs for constipation (A06A)		16	59.3	31	75.6
Antithrombotic agents (B01A)		15	55.6	33	80.5
	Acenocoumarol	–	–	2	4.9
	Acetylsalicylic acid	3	11.1	17	41.5
	Apixaban	–	–	1	2.4
	Clopidogrel	–	–	1	2.4
	Enoxaparin	15	55.6	19	46.3
	Ticagrelor	–	–	1	2.4
	Triflusal	–	–	1	2.4
Beta-blocking agents (C07A)		6	22.2	7	17.1
	Atenolol	1	3.7	1	2.4
	Bisoprolol	2	7.4	4	9.8
	Nebivolol	–	–	1	2.4
	Propranolol	4	14.8	1	2.4
Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors (C09A)		–	–	12	29.3
	Enalapril	–	–	11	26.8
	Ramipril	–	–	1	2.4
Lipid-lowering agents (C10A)		–	–	16	39
	Atorvastatin	–	–	11	26.8
	Simvastatin	–	–	4	9.8
Direct-acting antivirals (J05A)	Amantadine	4	14.8	–	–
Other analgesics and antipyretics (N02B)		21	77.8	32	78
	Metamizole sodium	1	3.7	2	4.9
	Paracetamol	20	74.1	32	78
Antiepileptics (N03A)		20	74.1	23	56.1
	Clonazepam	13	48.1	9	22
	Gabapentin	5	18.5	9	22
	Lacosamide	–	–	2	4.9
	Lamotrigine	1	3.7	–	–
	Levetiracetam	5	18.5	10	24.4
	Perampanel	1	3.7	–	–
	Pregabalin	1	3.7	2	4.9
	Topiramate	1	3.7	–	–
	Valproic acid	12	44.4	4	9.8
Antipsychotics (N05A)		13	48.1	10	24.4
	Lithium	1	3.7	–	–
	Olanzapine	1	3.7	5	12.2
	Quetiapine	7	25.9	3	7.3
	Risperidone	8	29.6	3	7.3
Anxiolytics (N05B)		2	7.4	11	25.6
	Diazepam	1	3.7	1	2.3

**Table 2** (continued)

Therapeutic class (ATC Group)	Active substance	TBI		N-TBI	
		<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
Antidepressants (N06A)	Lorazepam	–	–	5	11.6
	Potassium clorazepate	1	3.7	5	11.6
		22	81.5	31	75.6
	Citalopram	5	18.5	6	14.6
	Duloxetine	–	–	3	7.3
	Escitalopram	–	–	2	4.9
	Fluoxetine	1	3.7	5	12.2
	Fluvoxamine	–	–	1	2.4
	Mirtazapine	1	3.7	4	9.8
	Paroxetine	4	14.8	4	9.8
	Sertraline	–	–	1	2.4
	Trazodone	17	63	13	31.7
	Venlafaxine	1	3.7	5	12.2

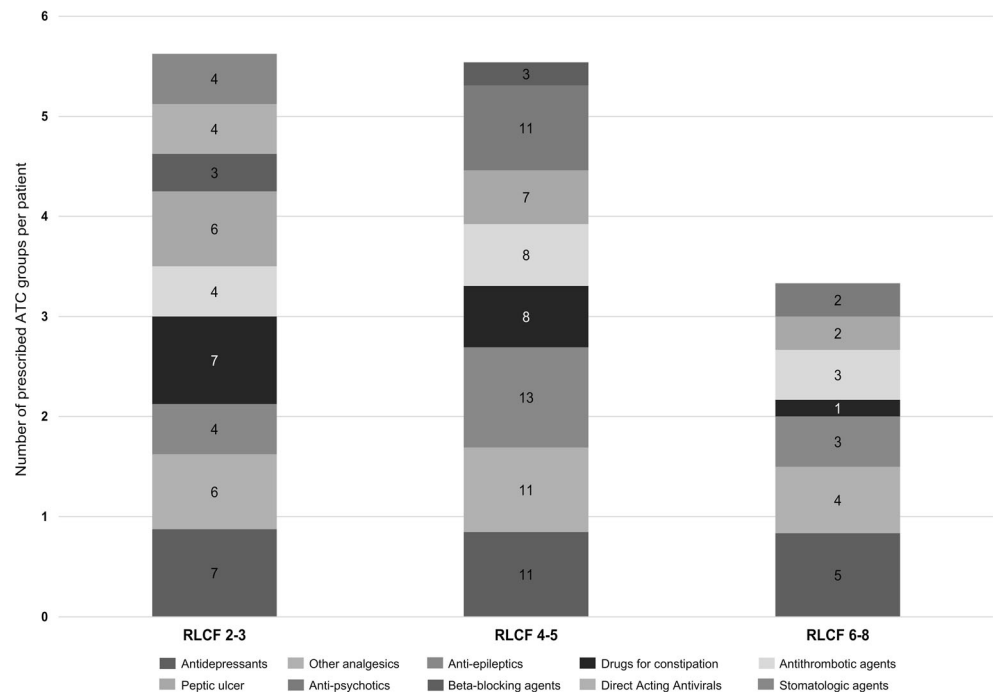
ATC Anatomical Therapeutic Chemical, *N-TBI* non-traumatic brain injury, *TBI* traumatic brain injury

ulcer and gastro-oesophageal reflux, more than half the prescriptions were for prophylaxis of gastro-oesophageal disease without predisposing factors. The typical use of amantadine in TBI patients and the prevalent prescription of Cardiovascular System (C) ATC groups in N-TBI patients should also be considered.

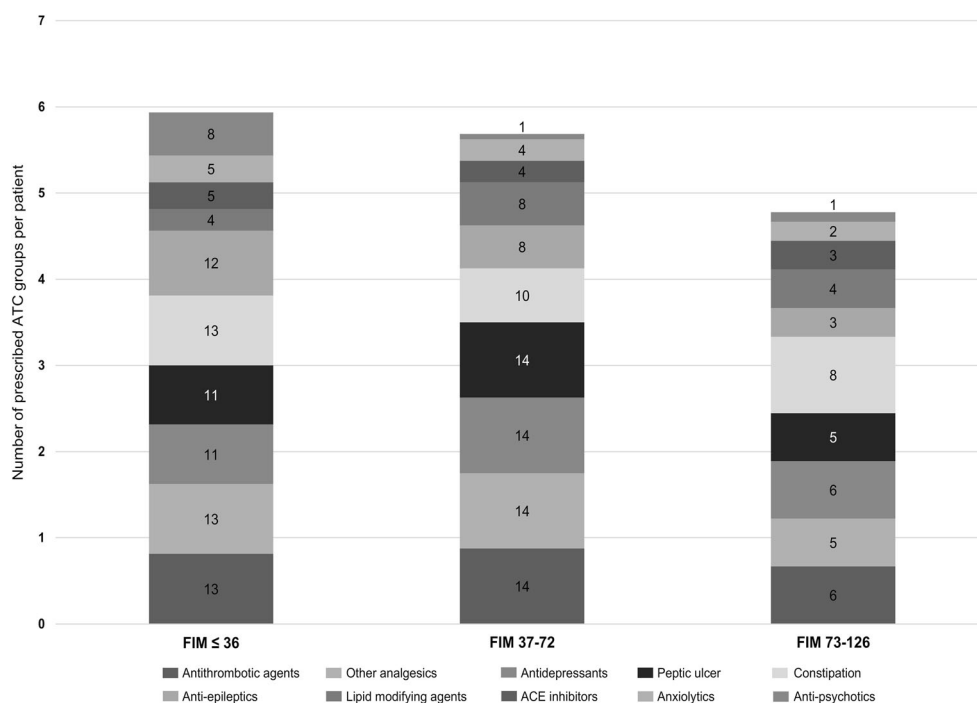
Furthermore, some of the prescribed drugs were used on purpose for their pharmacological side effects. Clonazepam

was used for treating insomnia and anxiety owing to its sedative and anti-anxiety effects [23]. Oxybutynin was prescribed for sialorrhoea to benefit from its anticholinergic effect [23]. Fludrocortisone, which induces sodium retention [23], was administered to treat hyponatraemia which is the most common electrolyte abnormality in TBI patients [24].

**Fig. 1** Prescription ratio of the most used ATC groups within each RLCF group in TBI patients. Values inside columns represent the total number of prescriptions of each ATC group. Other analgesics, other analgesics and antipyretics; Peptic ulcer, drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux. ATC Anatomical Therapeutic Chemical, RLCF RANCHO Los Amigos Level of Cognitive Function Scale, TBI traumatic brain injury



**Fig. 2** Prescription ratio of the most used ATC groups within each FIM group in N-TBI patients. Values inside columns represent the total number of prescriptions of each ATC group. Constipation, drugs for constipation; Other analgesics, other analgesics and antipyretics; Peptic ulcer, drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux. ACE angiotensin-converting enzyme, ATC Anatomical Therapeutic Chemical, FIM Functional Independence Measurement, N-TBI non-traumatic brain injury



## Discussion

The present study, conducted at a neurorehabilitation hospital, found that patients who had suffered a traumatic or a non-traumatic brain injury had a high prescription rate of medications. As in other studies with similar populations [5, 22], polypharmacy was defined as six or more drugs per patient. In this respect, the majority of the assessed patients (85.2%) were considered polymedicated. Taking  $\geq 6$  drugs was directly associated with DRS and inversely with the Glasgow Scale in TBI patients and directly with age in N-TBI patients.

In TBI, the main prescribed ATC groups, as in other similar studies [5, 12], were those related to the nervous system. These results suggest a strong need to treat the neural and behavioural sequelae of these patients since these problems are the most debilitating in their recovery process [5, 25]. In addition, enoxaparin was prescribed in more than half of patients to prevent deep venous thrombosis, a major cause of mortality and morbidity after TBI, despite the lack of consensus regarding its appropriate screening, prophylaxis or treatment during acute rehabilitation [26]. Paroxysmal sympathetic hyperactivity (PSH) following severe acquired brain injury is characterised by paroxysmal transient fever, tachycardia, hypertension, excessive diaphoresis and specific posturing; the treatment of which focuses on control of symptoms [27, 28]. In this study, tachycardia related to PSH was treated with beta-blocking agents such as propranolol. Amantadine was also prescribed to stimulate and aid the recovery of the nervous system after brain injury [25].

The relationship between RLCF and drug prescription was found to be statistically significant. As expected, anti-epileptics and antipsychotics were more prescribed in patients with RLCF scores of 4–5 to treat neurobehavioural disorders, and amantadine was used in patients with lower RLCF scores. Importantly, the greater the cognitive impairment, the greater the number of patients taking direct-acting antivirals was. Similarly, hexetidine, which is used for oral hygiene in patients with consciousness disorders, was commonly prescribed in patients with cognitive impairment.

In the N-TBI group, 80.5% of patients had suffered a stroke. Thus, the prescription of C ATC groups was quite prevalent to prevent future strokes among survivors. In fact, the most used ATC group was antithrombotic agents. Despite their not being so widely prescribed, patients also took lipid-lowering agents (mainly atorvastatin), angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and beta-blocking agents. Among ATC groups related to the nervous system, antidepressants were the most prescribed to treat the psychiatric sequelae that these patients commonly develop post-ABI [29].

In both groups of patients, analgesics were highly prescribed with paracetamol being the most used. As gastrointestinal tract motility can also be affected after an ABI [30, 31], drugs for constipation were frequently prescribed. There was also a high rate of prescribing drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux.

It is important to note that regarding off-label prescription in this study, 29.6% of all prescribed active substances were off-label.



**Table 3** Off-label prescription in TBI and N-TBI patients

Therapeutic class (ATC group)	Active substance	Off-label use	TBI		N-TBI	
			<i>N</i>	%	<i>N</i>	%
Drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux (A02B)	Esomeprazole	Prophylaxis of gastro-oesophageal disease without predisposing factors for gastrointestinal complications	5	71%	5	83%
	Omeprazole		4	67%	14	61%
	Pantoprazole		–	–	1	100%
	Ranitidine		3	100%	1	100%
Antiemetics and anti-nauseants (A04A)	Ondansetron	Vomiting not induced by chemotherapy	1	100%	1	100%
Antithrombotic agents (B01A)	Acetylsalicylic acid	Chronic vasculopathy	1	33.3%	–	–
Other cardiac preparations (C01E)	Ivabradine	Secondary prevention of cardiovascular event	–	–	1	100%
High-ceiling diuretics (C03C)	Furosemide	Oedema	–	–	1	100%
Beta-blocking agents (C07A)	Bisoprolol	Secondary prevention of cardiovascular event	–	–	2	50%
ACE inhibitors (C09A)	Enalapril	Secondary prevention of cardiovascular event	–	–	1	8%
Lipid-lowering agents (C10A)	Atorvastatin	Secondary prevention of cardiovascular event	2	100%	9	82%
Urologicals (G04B)	Oxybutynin	Sialorrhoea	1	50%	–	–
Drugs used in benign prostatic hyperplasia (G04C)	Tamsulosin	Neurogenic bladder	1	100%	–	–
Corticosteroids for systemic use (H02A)	Fludrocortisone	Hyponatraemia	1	100%	–	–
Direct-acting antivirals (J05A)	Amantadine	Arousal	4	100%	–	–
Antiepileptics (N03A)	Clonazepam	Behavioural disorder	7	50%	4	45%
		Insomnia	3	22%	3	33%
		Anxiety	2	14%	1	11%
		Agitation (PSH)	1	7%	–	–
	Gabapentin	Behavioural disorder	2	40%	–	–
		Central neuropathic pain	1	20%	8	89%
	Levetiracetam	Insomnia	–	–	1	11%
		Prophylaxis of seizures	2	40%	4	40%
	Topiramate	Behavioural disorder	1	20%	–	–
		Behavioural disorder	1	100%	–	–
Behavioural disorder		9	75%	1	25%	
Valproic acid	Behavioural disorder	9	75%	1	25%	
	Behavioural disorder	9	75%	1	25%	
Dopaminergic agents (N04B)	Levodopa and decarboxylase inhibitor	Attention disorder	–	–	1	100%
Antipsychotics (N05A)	Olanzapine	Behavioural disorder	1	100%	3	60%
		Insomnia	–	–	1	20%
		Psychomotor agitation	–	–	1	20%
	Quetiapine	Behavioural disorder	5	72%	1	33%
		Insomnia	–	–	2	67%
		Anxiety	1	14%	–	–
	Risperidone	Behavioural disorder	8	100%	2	67%
		Anxiety	–	–	1	33%
Anxiolytics (N05B)	Potassium clorazepate	Behavioural disorder	–	–	1	20%
	Diazepam	Behavioural disorder	1	100%	–	–
Antidepressants (N06A)	Citalopram	Emotionalism	5	100%	3	50%
		Anxiety	–	–	1	17%
	Duloxetine	Central neuropathic pain	–	–	1	33%
	Escitalopram	Emotionalism	–	–	1	50%
	Fluoxetine	Emotionalism	1	100%	2	40%
	Mirtazapine	Insomnia	1	100%	4	100%
	Paroxetine	Behavioural disorder	–	–	1	25%
	Trazodone	Insomnia	17	100%	13	100%
	Venlafaxine	Emotionalism	–	–	1	20%

**Table 3** (continued)

Therapeutic class (ATC group)	Active substance	Off-label use	TBI		N-TBI	
			N	%	N	%
Other nervous system drugs (N07X)	Tetrabenazine	Attention disorder/mutism	–	–	1	20%
		Parkinsonism	1	100%	–	–
		Psychomotor agitation	–	–	1	100%
Throat preparations (R02A)	Bacitracin	Odynophagia	–	–	1	100%
Antihistamines for systemic use (R06A)	Diphenhydramine	Vertigo	–	–	1	100%

ACE angiotensin-converting enzyme, ATC Anatomical Therapeutic Chemical, N-TBI non-traumatic brain injury, PSH paroxysmal sympathetic hyperactivity TBI traumatic brain injury

Antiepileptics have shown some success in controlling or reducing the incidence of aggressive and agitated behaviours post-ABI [32]. There is some evidence that valproic acid, one of the most prescribed in this study for this indication, could be used to reduce the incidence of aggressive behaviour [32, 33]. The off-label use of levetiracetam to prevent seizures must also be considered. This drug has shown its effectiveness, in the same way as phenytoin, in the prevention of seizures in individuals in the intensive care unit post-ABI [32]. Gabapentin was used for central neuropathic pain. Despite being related to a reduction in acute pain associated with postherpetic neuralgia and peripheral diabetic neuropathy (approved indications in our country), there is limited evidence to support the use of gabapentin for other types of neuropathic pain and pain disorders [34].

Antipsychotics were also prescribed for behavioural disorders. They are typically used acutely to sedate any patient during an escalating agitated or aggressive crisis. There is evidence to suggest that quetiapine reduces aggressive behaviour in TBI patients; however, more research is needed [32, 33]. Although evidence is limited [35], olanzapine and quetiapine were prescribed off-label for treating insomnia owing to their strong sedative adverse effect. It must be considered that the prescribed antipsychotics were atypical agents, which have fewer cognitive and motor adverse effects [11] and fewer consequences for neuronal recovery [33, 36].

Behavioural disorders were also managed with benzodiazepines (clonazepam, diazepam and clorazepate). There is no evidence of these drugs being prescribed for behavioural disorders [33, 36]. In fact, benzodiazepines should be used cautiously and gradually owing to a risk of dependence after long-term treatment, attention deficiency and deleterious effects on neuronal plasticity [33, 36].

The main off-label indication of antidepressants in this study was insomnia, with trazodone and mirtazapine being the most used. Their use is quite widespread, but no antidepressant is licenced for insomnia and the evidence for their efficacy is unclear. The literature provides only disparate data

supporting short-term use for trazodone, but no evidence to support its long-term use [37]. There is evidence that citalopram, the most prescribed for emotionalism, may be effective in the treatment of mood disorders in patients with TBI [32]. In N-TBI, antidepressants can reduce the frequency and severity of emotionalism, although the effect does not seem specific to one drug or class of drugs [38].

Amantadine is also a dopamine receptor agonist. Dopamine is thought to be involved in frontal lobe stimulation and plays a role in behaviour, mood, language, motor control, hypothalamic function and arousal. In this study, amantadine was prescribed off-label for arousal in four patients who had a state of minimal consciousness after suffering a TBI. There is evidence that amantadine probably hastens functional recovery and reduces the degree of disability in the early stages of recovery of comatose adult ABI patients [32, 39].

## Conclusions

In general terms, it can be affirmed that the patients with ABI included in this study were considered polymedicated. In TBI patients, antidepressants were the ATC groups most prescribed versus antithrombotic agents in N-TBI patients. Polypharmacy was associated with the degree of disability (directly with DRS and inversely with the Glasgow Scale) in TBI patients and directly with age in N-TBI patients. When prescription of the ATC groups was analysed in TBI according to the different groups of the RLCF scale, the use of antiepileptics, antipsychotics, stomatological preparations, direct-acting antivirals and drugs for constipation was higher in patients with greater cognitive impairment (RLCF score  $\leq 5$ ).

Off-label prescription was a frequent practise. The most prescribed off-label active substances in both groups of patients were those related to the N ATC group to treat neurobehavioural problems, which are the most debilitating in their recovery process.

A multidisciplinary pharmacotherapeutic follow-up of these patients would be essential to address the high

prescription rate of medications and the off-label prescription practice. In this way, medication problems related to polypharmacy could be minimised and the benefit-risk ratio of prescribed off-label drugs could be ensured according to the available medical evidence.

**Acknowledgements** We thank Mrs. Raquel López and Mr. Eloy Opisso for their help with statistical analysis. We are also indebted to Christine O'Hara who helped to prepare the English version of the manuscript.

**Authors' contribution** RM designed the study, performed the research, analysed the data and wrote the manuscript. RT designed the study, analysed the data and wrote the manuscript. AP and JF analysed the data.

## Compliance with ethical standards

**Conflicts of interest** The authors declare that they have no conflicts of interest.

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

## References

- Villafaina A, Gavilán E (2011) Pacientes polimedificados frágiles, un reto para el sistema sanitario. *Inf Ter Sist Nac Salud* 35:114–123
- Husson N, Watfa G, Laurain MC, Perret-Guillaume C, Niemier JY, Benetos A (2014) Characteristics of polymedicated ( $\geq 4$ ) elderly: a survey in a community-dwelling population aged 60 years and over. *J Nutr Health Aging* 18:87–91. <https://doi.org/10.1007/s12603-013-0337-8>
- Vyas A, Pan X, Sambamoorthi U (2012) Chronic condition clusters and polypharmacy among adults. *Int J Family Med* 2012:193168. <https://doi.org/10.1155/2012/193168>
- Beloosesky Y, Nenaydenko O, Gross Nevo RF, Adunsky A, Weiss A (2013) Rates, variability and associated factors of polypharmacy in nursing home patients. *Clin Interv Aging* 8:1585–1590. <https://doi.org/10.2147/CIA.S52698>
- Cosano G, Giangreco M, Ussai S, Giorgini T, Biasutti E, Barbone F, Pisa FE, Group for the Study of Medication Use in Centres for Post-acute Brain Injury Rehabilitation (2017) Polypharmacy and the use of medications in inpatients with acquired brain injury during post-acute rehabilitation: a cross-sectional study. *Brain Inj* 30:353–362. <https://doi.org/10.3109/02699052.2015.1118767>
- Riggio S (2011) Traumatic brain injury and its neurobehavioral sequelae. *Neurol Clin* 29:35–47. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2010.10.008>
- Rogers JM, Read CA (2007) Psychiatric comorbidity following traumatic brain injury. *Brain Inj* 21:1321–1333. <https://doi.org/10.1080/02699050701765700>
- Webb TS, Whitehead CR, Wells TS, Gore RK, Otte CN (2015) Neurologically-related sequelae associated with mild traumatic brain injury. *Brain Inj* 29:430–437. <https://doi.org/10.3109/02699052.2014.989904>
- Arciniegas DB, Topkoff J, Silver JM (2000) Neuropsychiatric aspects of traumatic brain injury. *Curr Treat Options Neurol* 2:169–186
- Ashman TA, Gordon WA, Cantor JB, Hibbard MR (2006) Neurobehavioral consequences of traumatic brain injury. *Mt Sinai J Med* 73:999–1005. <https://doi.org/10.1002/msj.20097>
- Pisa FE, Cosano G, Giangreco M, Giorgini T, Biasutti E, Barbone F, Group for the Study of Medication Use in Centers for Post-acute Brain Injury Rehabilitation (2015) Prescribing practice and off-label use of psychotropic medications in post-acute brain injury rehabilitation centres: a cross-sectional survey. *Brain Inj* 29:508–516. <https://doi.org/10.3109/02699052.2014.992474>
- Hammond F, Barret R, Shea T, Seel R, Mc Allister T, Kaelin D et al (2015) Psychotropic medication use during inpatient rehabilitation for traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 96:S256–e.e14. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.01.025>
- Rappaport M, Hall KM, Hopkins K, Belleza T, Cope DN (1982) Disability rating scale for severe head trauma: coma to community. *Arch Phys Med Rehabil* 63:118–123
- Hagen C, Malkmus D, Durham P (1979) Levels of cognitive functioning. In: Professional Staff Association of Rancho Los Amigos National Rehabilitation Center (ed) *Rehabilitation of the head injured adult*. Comprehensive Physical Management, Downey, pp 87–88
- Mahoney FI, Barthel DW (1965) Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J* 14:61–65
- Granger CV, Hamilton BB, Sherwin FS (1986) Guide for the use of the uniform data set for medical rehabilitation. Uniform Data System for Medical Rehabilitation Project Office, Buffalo General Hospital, New York
- National Institute of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke (2018) Stroke Scale [https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/NIH\\_Stroke\\_Scale\\_Booklet.pdf](https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/NIH_Stroke_Scale_Booklet.pdf). Accessed 23 Aug 2018
- WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health. [https://www.whoce.no/](https://www.whoce.no/Accessed%209%20May%202018) Accessed 9 May 2018
- Mortazaxi SS, Shati M, Keshtkar A, Malakouti SK, Bazargan M, Assari S (2016) Defining polypharmacy in the elderly: a systematic review protocol. *BMJ Open* 6:e010989. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-010989>
- Bjerrum L, Rosholm J, Hallas J, Kragstrup J (1997) Methods for estimating the occurrence of polypharmacy by means of prescription database. *Eur J Clin Pharmacol* 53:7–11. <https://doi.org/10.1007/s002280050>
- Moen J, Antonov K, Larsson CA, Lindblad U, Nilsson JL, Rastam L et al (2009) Factors associated with multiple medication use in different age groups. *Ann Pharmacother* 43:1978–1985. <https://doi.org/10.1345/aph.1M354>
- Kose E, Maruyama R, Okazoe S, Hayashi H (2016) Impact of polypharmacy on the rehabilitation outcome of Japanese stroke patients in the convalescent rehabilitation ward. *J Aging Res* 7957825:1–8. <https://doi.org/10.1155/2016/7957825>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios-AEMPS (2017) CIMA: Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. Accessed 18 Jul 2018
- Rajagopal R, Swaminathan G, Nair S, Joseph M (2017) Hyponatremia in traumatic brain injury: a practical management protocol. *World Neurosurg* 108:529–533. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.09.013>
- Ghalaenovi H, Fatahi A, Koohpayehzadeh J, Khodadost M, Fatahi N, Taheri M, Azimi A, Rohani S, Rahatlou H (2018) The effects of amantadine on traumatic brain injury outcome: a double blind, randomized, controlled, clinical trial. *Brain Inj* 32:1050–1055. <https://doi.org/10.1080/02699052.2018.1476733>
- Carlile M, Nicewander D, Yablon SA, Brown A, Brunner R, Burke D, Chae H, Englander J, Flanagan S, Hammond F, Khademi A, Lombard LA, Meythaler JM, Mysiw WJ, Zafonte R, Diaz-Arrastia R (2010) Prophylaxis for venous thromboembolism during rehabilitation for traumatic brain injury: a multicenter observational study. *J Trauma* 68:916–923. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181b16d2d>

27. Godo S, Irino S, Nakagawa A, Kawazoe Y, Fujita M, Kudo D, Nomura R, Shimokawa H, Kushimoto S (2017) Diagnosis and management of patients with paroxysmal sympathetic hyperactivity following acute brain injuries using a consensus-based diagnostic tool: a single institutional case series. *Tohoku J Exp Med* 243:11–18. <https://doi.org/10.1620/tjem.243.11>
28. Samuel S, Allison TA, Lee K, Choi HA (2016) Pharmacologic management of paroxysmal sympathetic hyperactivity after brain injury. *J Neurosci Nurs* 48:82–89. <https://doi.org/10.1097/JNN.0000000000000207>
29. Deng L, Qiu S, Yang Y, Wang L, Li Y, Lin J, Wei Q, Yang L, Wang D, Liu M (2018) Efficacy and tolerability of pharmacotherapy for post-stroke depression: a network meta-analysis. *Oncotarget* 9: 23718–23728. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23891>
30. Lim YH, Kim DH, Lee MY, Joo MC (2012) Bowel dysfunction and colon transit time in brain-injured patients. *Ann Rehabil Med* 36: 371–378. <https://doi.org/10.5535/arm.2012.36.3.371>
31. Bracci F, Badiali D, Pezzotti P, Scivoletto G, Fuoco U, Di Lucente L et al (2007) Chronic constipation in hemiplegic patients. *World J Gastroenterol* 13:3967–3972. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i29.3967>
32. Aubut JA, Bayley M, Lee T, Janzen S, Teasell R (2018) Neuropharmacological interventions post abi-V10-2014. In: ERABI Research Groups. Evidence-based review of moderate to severe acquired brain injury (ERABI), ABIEBR, London, Module 12. <http://www.abiebr.com/module/12-neuropharmacology>. Accessed 7 Feb 2018
33. Mehta S, McIntyre A, Janzen S, Iruthayarajah J, Bateman A, Teasell R (2019) Pharmacological management of agitation among individuals with moderate to severe acquired brain injury: a systematic review. *Brain Inj* 32:287–296. <https://doi.org/10.1080/02699052.2017.1419377>
34. Moore A, Derry S, Wiffen P (2018) Gabapentin for chronic neuropathic pain. *JAMA* 319:818–819. [https://doi.org/10.1002/crossmark\\_policy](https://doi.org/10.1002/crossmark_policy)
35. Atkin T, Comai S, Gobbi G (2018) Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical applications and discovery. *Pharmacol Rev* 70:197–245. <https://doi.org/10.1124/pr.117.014381>
36. Lagalle M, Ruet A, Villart M, Azouvi P, Michelon H (2015) Use of psychotropic drugs in physically disabled patients: one-shot prevalence and medical practice assessment in a physical and rehabilitation medicine ward. *Ann Phys Rehabil Med* 58:357–358. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.10.004>
37. Everitt H, Baldwin DS, Stuart B, Lipinska G, Mayers A, Malizia AL et al (2018) Antidepressants for insomnia in adults *Cochrane Database Syst Rev* CD010753. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010753.PUB2>
38. Hackett ML, Yang M, Anderson CS, HorrockS JA, House A. (2012) Pharmaceutical interventions for emotionalism after stroke *Cochrane Database Syst Rev* CD003690. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003690.PUB3>
39. Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, Whyte J, Ashman S, Barbano R et al (2018) Practice guideline update recommendations summary: disorders of consciousness: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research. *Arch Phys Med Rehabil*. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.07.001>