ISSN 2013-1186

NÚMERO
32
MARÇ
2017

NEUROLOGIA CATALANA

BUTLLETÍ DE LA SOCIETAT CATALANA DE NEUROLOGIA

L'Acadèmia

Societat Catalana de Neurologia

FUNDACIÓ SOCIETAT CATALANA DE NEUROLOGIA

SUMARI

1.	Editorial	4
2.	La controvèrsia	5
3.	En el punt de mira	12
4.	Article de revisió	17
5.	Neurologia Catalana al món	28
6.	Els plans directors i les àrees del Servei Català de la Salut i l'SCN	38
7.	Notícies	43
8.	El racó del resident	46
9.	L'entrevista	48
10.	El racó literari	51
11.	Històries de la Història de l'SCN	52
12.	El català neurològic és fàcil	56
13.	Repte en neuroimatge	57

MEMBRES D'HONOR

Dr. Josep Mª Aragonés Ollé
Dr. Lluís Barraquer-Bordas
Dr. Agustí Codina Puiggrós
Dr. Emilio Fernández-Alvarez
Dr. Josep Mª Grau-Veciana
Dr. Vladimir Hachinski
Dr. Jun Kimura
Dr. Romà Massot Punyet
Dr. Lluís Montserrat Obiols
Dr. Joan Obach Tuca
Dr. Carlos Oliveras de la Riva
Dr. Jaume Peres-Serra
Dr. Adolf Pou-Serradell
Dr. Ciril Rozman
Dr. Feliu Titus Albareda
Dr. Eduard Tolosa Sarró

JUNTA DIRECTIVA

Dr. Francesc Purroy President
Dr. Joan Martí-Fàbregas Vicepresident
Dr. Raúl Pelayo Secretari
Dra. Ana Rodríguez Campello Tresorera
Dr. Eveli Peral Pellicer Vocal
Dra. Judith Navarro Vocal

COMITÈ EDITORIAL

Dr. Yaroslau Compta Editor en Cap
Dr. Eveli Peral
Dr. Jerzy Krupinski
Dr. Francesc Purroy
Dr. Adrià Arboix
Dra. Judith Navarro
Dr. Raúl Pelayo
Dr. Àlex Quílez

GRUPS D'ESTUDI

MALALTIES VASCULARS CEREBRALS
Dra. Meritxell Gomis Coordinadora
Dra. Ana Rodríguez-Campello Secretària

CEFALEES
Dra. Neus Fabregat Coordinadora
Dra. Natàlia Mas Secretària

ESCLEROSI MÚLTIPLE
Dr. Luis Brieva Coordinador
Dra. Laura Gubieras Secretària

TRASTORNS DE MOVIMENT
Dr. Yaroslau Compta Coordinador
Dra. Núria Caballoll Secretària

COGNICIÓ I CONDUCTA
Dr. Albert Lladó Coordinador
Dr. Gerard Piñol Secretari

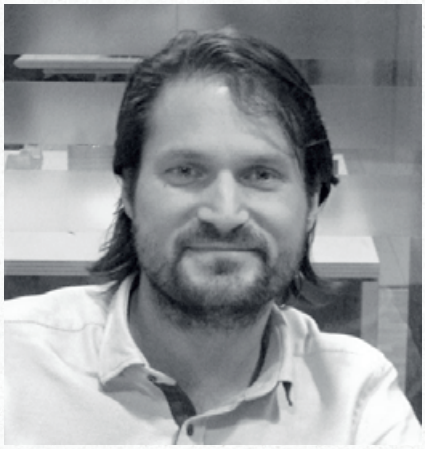
EPILÈPSIA
Dra. Gemma Sansa Coordinadora
Dr. Manu Toledo Secretari

NEUROMUSCULAR
Dra. Mònica Povedano Coordinadora
Dr. Manel Roig Secretari

SECRETARIA TÈCNICA

Rosa Roda / Mireia Cañadas **Suport Serveis**
butlletiscn@suportserveis.com - scn@suportserveis.com - www.scn.cat - twitter: @SCatalanaNeuro
Carrer Calvet 30, 08021 Barcelona - T. 93 201 75 71 - M. 600 50 59 22

EDITORIAL



Dr. Francesc Purroy
President de l'SCN

Dr. Yaroslau Compta
Editor en cap

-41 / -65

Sòcies i socis, amigues i amics,

Us fem a mans un nou número del Butlletí, el primer d'aquest 2017. Esperem que la revisió d' un problema tan i tan prevalent com el dolor neuropàtic (a càrrec dels Drs. Casanova i Gasull), sengles comentaris d' "El punt de mira" relatius a la disjuntiva de fer trombectomia sola o precedida de fibrinòlisi intravenosa a l'ictus agut (a càrrec del Dr. Mauri) i l'atàxia progressiva en el context de l'estimulació talàmica com a tractament del tremolor essencial (per part del Dr. Valldeoriola), i la interessant controvèrsia sobre l'ús precoç o no de la toxina botulínica per al tractament de la migranya (Dr. Belvis versus Dr. Huertas) siguin del vostre interès.

També us recomanem molt l'article que ens han preparat des de l'Àrea del Medicament del Servei Català de la Salut i el nou cas del "Racó del resident" presentat des de l'Hospital del Mar per les Dres. Serra i Avellaneda, així com la solució del Repte en Neuroimatge del número previ (Dr.Hernández-Vara i Dra. Fonseca) i un nou cas cortesia del Dr. Álvarez.

Igualment podeu repassar una selecció de la producció científica dels darrers mesos des de casa nostra a la "Neurologia Catalana al Món", junt a una interessant revisió històrica del Dr Oliveras i l'estudi que féu del latirisme (de la mà del Dr. Balcells) i les habituals "El racó literari" i "El català neurològic és fàcil", sense oblidar l'entrevista, en aquest número dedicada al Dr. Montero.

I acabem desxifrant els números que encapçalen aquest editorial i que serveixen per fer un recordatori del que ja vam anunciar a l'editorial del darrer número del 2016: l'acte de celebració del Bicentenari de la descripció de la malaltia de Parkinson i altres efemèrides relacionades el 10 d'abril a l'amfiteatre Gimbernat (i per al qual falten 41 dies, en el moment del tancament de l'edició) i la XXI Reunió Anual de l'SCN que tindrà lloc al World Trade Center els propers 4 i 5 de maig (restant, doncs, 65 dies en el moment del tancament de l'edició).

Una abraçada,

LA CONTROVÈRSIA

1 Sí

ÚS PRECOÇ DE LA TOXINA BOTULÍNICA A LA MIGRANYA

Dr. Robert Belvís
Cap clínic, Unitat de Cefalees, Servei de Neurologia
Hospital Universitari Dexeus,
Barcelona

Només la toxina botulínica de tipus A i el topiramat presenten un nivell d´evidència I i recomanació de grau A a les guies de tractament de la migranya crònica. Per tant, és difícil defensar, tot i que consti a la fitxa tècnica de Toxina botulínica, que els pacients amb migranya crònica siguin tractats amb "dos" fàrmacs orals abans de provar toxina botulínica ja que només n'hi ha un d´eficaç (al marge de la toxina botulínica), el topiramat. No és científicament correcte provar en migranya crònica els fàrmacs preventius eficaços amb Nivell d´evidència I i recomanació de grau A a la migranya episòdica d'alta freqüència (àcid valpròic, beta-blocadors, flunarizina o amitriptilina). Per tant, la pregunta científicament correcta és: començar per toxina botulínica o per topiramat?

La variable principal d´eficàcia al tractament de la migranya crònica és la reducció >50% dels dies mensuals de migranya després de 3 mesos de tractament segons la International Headache Sociaty (I.H.S.). Doncs bé, l'eficàcia de topiramat als dos petits assajos[1,2] que van incloure només 377 pacients en total va ser inferior a la de Toxina botulínica al gran assaig PREEMPT-2[3] que va incloure 705 pacients; doncs toxina botulínica va reduir 2,4 dies de migranya més al mes que el placebo, i topiramat 1,5. Potser es podria dir que això és una burda comparació indirecta.

No obstant, hi ha dos assajos[4,5] (n= 119 sumant-los tots dos) que sí han fet la comparació directa. Que ningú us digui que van quedar empatats!. La conclusió en tots dos estudis va ser que l´eficàcia de toxina botulínica és superior a la de topiramat però de forma no significativa. Concretament, van assolir la variable principal un 79% de malalts tractats amb Toxina botulínica i un 70% amb topiramat; reduint toxina botulínica 7 dies de migranya al mes, i topiramat 5 dies. Cal dir que les dosis mitges de topiramat en aquests dos assajos comparatius directes van ser les assistencials habituals (100-200 mg/dia) mentre que les de la pauta fixa de Toxina botulínica van ser un 33% inferiors (100 u.i./3 mesos). Addicionalment, un dels dos estudis amb topiramat es va fer abans de l´actual classificació ICHD-3 que és la que estableix per primera vegada que la migranya crònica és una forma de migranya amb uns criteris propis. A més, el programa PREEMPT va continuar després del PREEMT-2, demostrant en 1384 malalts que l´eficàcia de toxina botulínica es manté més d´un any, persistència terapèutica no demostrat mai per topiramat[6].

Tot i aquestes diferències entre toxina botulínica i topiramat, les conclusions habituals, que s´extreuen erròniament, són que l'eficàcia és semblant entre tots dos. Aleshores, donat que no podem decidir per quin començar en funció de l´eficàcia hem d'analitzar altres paràmetres diferencials com seguretat, qualitat de vida, accessibilitat, adherència i farmacoeconomia.

SEGURETAT

Es pot argumentar que el topiramat és oral i la toxina botulínica és parenteral: deglutir un comprimit versus 31 injeccions/3 mesos però les molèsties de toxina botulínica són mínimes en mans expertes i això és incomoditat d´un tractament, no seguretat!

Perquè respecte a la seguretat, la taxa d'abandonaments de topiramat en els seus dos assajos és del 25-44%, altíssima![1,2], i la de Toxina botulínica en el PREEMPT és només del 3,5%[3] (vuit vegades menor); amb només un 4,3% d´efectes adversos seriosos amb Toxina botulínica i del 16% amb topiramat. A més, ens hauríem de preguntar perquè hi ha tantes pèrdues de seguiment als assajos de topiramat (9%) respecte a l´assaig PREEMPT de Toxina botulínica (2%).

LA CONTROVÈRSIA

Si els vostres malalts tractats amb topiramat no han patit mai un augment de pressió intraocular, augment de miopia, trastorn cognitiu o un còlic nefrític és que prescriviu molt poc topiramat. De fet, respecte a aquest últim, el tractament amb topiramat presenta una incidència anual de litiasi simptomàtica del 2,1% en una revisió de 1200 malalts tractats[7]. No hauríem de fer algun control ecogràfic renal o un anàlisi de sang i orina als malalts tractats amb topiramat?

De fet, si fem analogia amb el tractament de l´atac agut, sempre defensem els antimigranyosos "nets" (els triptans) i rebutgem els "bruts" (els ergòtics). Doncs en prevenció, el topiramat és el "brut" donat els seus múltiples, inesperats i heterogenis efectes adversos, mentre que Toxina botulínica és el preventiu més net amb només dos efectes adversos, i lleus, que superen el 5% de freqüència (cervicàlgia i dolor muscular).

Finalment, cal destacar que algunes guies de tractament de la migranya, com la britànica guia NICE (https://cks.nice.org.uk/migraine), ja posicionen toxina botulínica com a primera opció davant de topiramat en pilots d´avió, controladors aeris, conductors de maquinària pesada... Si pareu atenció, aquesta recomanació, molt clàssica, és il·lògica, doncs menysprea a la "Sra. Pepeta" que cada dia agafa el cotxe per anar a treballar de Camprodon a Ripoll conduint sota els efectes de topiramat que li dona el seu neuròleg. Ens importa el pilot d´avió i els seus passatgers, i no ens importa que s´estavelli amb el cotxe la Sra. Pepeta? I s´implica a un autobús escolar a l´accident? La Sra. Pepeta té tant dret de tenir la seva cognició comme il faut i si defensem que és millor no pilotar un avió sota els efectes de topiramat, no hauríem de defensar igualment que no condueixin vehicles per les vies públiques tots els malalts tractats? Cal afegir que per mitigar els efectes adversos de topiramat hi ha formulacions d´alliberació retardada comercialitzades a EEUU (Qudexy XR®; Trokendi XR®), però malauradament no estan disponibles a Catalunya.

QUALITAT DE VIDA

Tant l´assaig PREEMPT-2 com múltiples estudis post-comercialització[8] han demostrar científicament la millora de la qualitat de vida amb toxina botulínica en malalts amb migranya crònica aplicant les escales específiques dissenyades i validades per a la migranya (MSQ i HIT-6). No obstant, topiramat no va mostrar cap diferència respecte al placebo en aquestes dues escales als seus assajos.

ACCESSIBILITAT

La migranya crònica afecta el 2-4% de la població d'Europa. Qualsevol metge només necessita un bolígraf i una recepta per prescriure topiramat. Per tant, el meu oponent us dirà que "l´accessibilitat del malalt a toxina botulínica és complicada només pot ser administrat a l´hospital, neuròlegs entrenats, es perd temps en la consulta, s'ha de connectar la consulta amb la farmàcia hospitalària, disposar d'agulles, sèrum, gasos, bla, bla, bla ..." Tot això es demagògia.

Qualsevol metge amb un mínim entrenament pot infiltrar Toxina botulínica doncs el paradigma PREEMPT és molt senzill comparat amb, per exemple, fer una punció lumbar. A algú se li passa pel cap que és complicat muntar un mòdul setmanal d´infiltració de Toxina botulínica per tractar distonies o espasticitat? Quan ja estàs rodat, fas la visita mentre infiltres i, per tant, no hi ha demores. En fi, si el tractament amb Toxina botulínica no està accessible per tothom no és per la seva idiosincràsia si no perquè actualment n´hi ha una carència greu d´experts i d´Unitats/consultes de cefalees al nostre territori.

ADHERÈNCIA

Evidentment amb toxina botulínica és pròxima al 100% ja que l'administra el neuròleg mentre que amb topiramat és inferior al 30% als sis mesos de tractament[9]. En aquest paràmetre, Toxina botulínica guanya per golejada.

FARMACOECONOMIA

A la carrera de Medicina vam estudiar el perfil d´eficàcia i el de seguretat dels fàrmacs. Jo no recordo haver estudiat mai el perfil preu. Tot i això, podeu trobar múltiples estudis[10,11] que han demostrat que toxina botulínica redueix les despeses directes i indirectes de la migranya (ingressos hospitalaris, escàners, visites ambulatòries i d´Urgències, ambulàncies, consum d'analgèsics, dies de reducció de rendiment a la feina , baixes laborals ...). Amb topiramat no es van fer aquests estudis però assumim que ha de mostrar resultats similars. Per cert, que això de la Medicina basada a l´Evidència no anava de no assumir res sense evidències? Doncs no hem d´assumir que topiramat és igual en aquest paràmetre. Que ho demostri.

Finalment, la diferència de P.V.P. entre ambdós és important ja que el preu trimestral de Toxina

botulínica és de 260 € aproximadament mentre que la despesa trimestral de topiramat és de 55 €. Per tant, el meu oponent serà aquí molt incisiu dons el preu trimestral de Toxina botulínica multiplica per cinc el de topiramat. No obstant, davant de dos fàrmac amb eficàcia equiparable, el criteri número 1 per escollir la primera opció és la seguretat, no el preu.

Concloent, jo crec que toxina botulínica està patint el haver arribat al "món de la migranya" durant la crisi econòmica. De fet, si canvieu la paraula Toxina botulínica per "dabigatrán", i topiramat per "Sintrom", l´escenari és el mateix: dos fàrmacs iguals d´eficaces (un de vell i un de nou) però el nou, Toxina botulínica, molt més segur i car que el vell, topiramat. Però recordem que el primum non nocere es referia a nocere al pacient, no nocere al sistema sanitari. Davant de dos fàrmacs amb igual eficàcia, no hi ha cap controvèrsia: primer, el que menys nocere al malalt, en aquest cas, Toxina botulínica. Si la empresa farmacèutica propietària de Toxina botulínica apropés el seu preu al de topiramat, l´escenari canviaria radicalment i es prescriuria molt més toxina botulínica i molt menys topiramat a la migranya crònica.

Davant d´aquestes dades de possible eficàcia similar, però seguretat, qualitat de vida i adherència majors que l´únic fàrmac oral eficaç (topiramat), no hi ha cap controvèrsia científica possible, **actualment hem d´indicar la toxina botulínica de tipus A com a primera opció al tractament de la migranya crònica.**

BIBLIOGRAFIA

1. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ; TOPMAT-MIG-201(TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia 2007; 27(7): 814-823.
2. Silberstein SD. Topiramate in Migraine Prevention: A 2016 Perspective. Headache 2017; 57(1): 165-178.
3. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF; PREEMPT Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. Headache 2010; 50(6): 921-936
4. Mathew NT, Jaffri SF. A double-blind comparison of onabotulinumtoxina (BOTOX) and topiramate (TOPAMAX) for the prophylactic treatment of chronic migraine: a pilot study. Headache 2009; 49(10): 1466-1478.
5. Cady RK, Schreiber CP, Porter JA, Blumenfeld AM, Farmer KU. A multi-center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. Headache 2011; 51(1): 21-32
6. Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, Turner IM, Lipton RB, Diener HC, Aurora SK, Sirimanne M, DeGryse RE, Turkel CC, Dodick DW. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. J Neurol Sci 2013; 331(1-2): 48-56.
7. Dell'Orto VG, Belotti EA, Goeggel-Simonetti B, Simonetti GD, Ramelli GP, Bianchetti MG, Lava SA. Metabolic disturbances and renal stone promotion on treatment with topiramate: a systematic review. Br J Clin Pharmacol 2014; 77(6): 958-964.
8. Lipton RB, Varon SF, Grosberg B, McAllister PJ, Freitag F, Aurora SK, Dodick DW, Silberstein SD, Diener HC, DeGryse RE, Nolan ME, Turkel CC. OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine. Neurology 2011; 77(15): 1465-1472
9. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. Cephalalgia 2015; 35(6): 478-488.
10. Rothrock JF, Bloudek LM, Houle TT, Andress-Rothrock D, Varon SF. Real-world economic impact of onabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine. Headache 2014; 54(10): 1565-1573.
11. Hepp Z, Rosen NL, Gillard PG, Varon SF, Mathew N, Dodick DW. Comparative effectiveness of onabotulinumtoxinA versus oral migraine prophylactic medications on headache-related resource utilization in the management of chronic migraine: Retrospective analysis of a US-based insurance claims database. Cephalalgia 2016; 36(9): 862-874

2 No ÚS PRECOÇ DE LA TOXINA BOTULÍNICA A LA MIGRANYA

Dr. Mariano Huerta Villanueva
Secció de Neurologia
Hospital de Viladecans
Barcelona

Només dos tractaments han demostrat la seva eficàcia a la migranya crònica en assaigs clínics aleatoritzats, doble cec i controlats amb placebo: el tractament amb topiramat via oral i el tractament amb infiltracions pericranials de toxina botulínica.

El topiramat fou el primer tractament en demostrar la seva eficàcia específicament a la migranya crònica en tres assaigs clínics, dos d'ells multicèntrics amb bona qualitat metodològica[1,2].

Posteriorment les infiltracions pericranials de toxina botulínica, que no havien demostrat la seva eficàcia a la migranya episòdica si es van demostrar efectives a la migranya crònica en dos llargs assaigs clínics, els estudis PREEMPT (Phase III Research Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy)[3].

El tractament amb infiltracions pericranials amb toxina botulínica és un tractament més invasiu que els tractaments preventius per via oral però molt segur i eficaç. Es planteja la pregunta de la seva possible indicació com a tractament d'inici per a la migranya crònica en lloc d'intentar com a mínim dos tractaments preventius orals.

Aquestes són les raons per a continuar intentant en primer lloc com a mínim dos tractaments preventius oral.

1. La migranya crònica és una entitat definida empíricament per la freqüència dels dies de cefalea, però amb molts trets fisiopatològics compartits amb la migranya episòdica

La migranya és una malaltia de caràcter crònic molt prevalent a la població que es caracteritza per una susceptibilitat de base genètica modulada per múltiples factors ambientals per presentar atacs amb freqüència discapacitants, en els que entre altres símptomes com aures, nàusees i vòmits, audiofòbia o fotofòbia es desenvolupa una cefalea amb trets ben definits.

La freqüència amb la que els atacs i dies de cefalea es produeixen és canviant al llarg del temps i diferents factors com l'estrès, trastorns de la son, ansietat, fàrmacs o anticonceptius entre altres poden afavorir un augment d'aquests.

Clàssicament es parlava de cefalea crònica diària per referir-se als pacients amb cefalea més de la meitat dels dies (≥15 dies al mes) durant més de 3 mesos. Per aquells pacients amb atacs de migranya que presentaven cefalea més de la meitat dels dies es va proposar el nom de migranya transformada. El nom fa referència al canvi tant en a freqüència com en les característiques de la cefalea que ja no sempre és de tipus migranyós i pot ser de tipus tensió. A la segona Edició de la Classificació Internacional de cefalees al 2004 es va incloure per primera vegada la migranya crònica com una complicació de la migranya. Els seus criteris diagnòstics es van modificar al 2006 per ser molt restrictius[4] i a l'actual 3ª edició de la classificació del 2013 és considerada una entitat pròpia entre les migranyes[5]. El concepte actual defineix la migranya crònica com una cefalea ≥ 15 dies al mes durant més de 3 mesos dels quals com a mínim 8 tenen caràcter migranyós. Hem arribat així a la relativa paradoxa de distingir una forma crònica i una episòdica en funció del nombre de dies de cefalea en una malaltia que de fet ja es crònica. La diferència entre la migranya crònica i episòdica està definida bàsicament per la freqüència dels dies de cefalea en uns criteris acordats entre experts, d'una forma primàriament empírica, essent els criteris que defineixen la migranya crònica font de debat.

LA CONTROVÈRSIA

La migranya crònica resultaria una forma més greu de migranya dintre d'un espectre de malaltia que aniria des de la migranya episòdica de baixa freqüència a la migranya crònica. Aquesta resulta més discapacitant i es relaciona amb una pitjor qualitat de vida, amb marcadors característics que mostren valors més elevats, més hiperexcitabilitat cortical, majors cúmuls de ferro a la xarxa antinociceptiva, signes de major activació de mecanismes de sensibilització central amb canvis a la connectivitat, i al volum de substància grisa, com en tots els dolors crònics, però fisiopatològicament amb trets compartits amb la migranya episòdica[6].

La migranya és a més una entitat dinàmica al llarg del temps i de fet l'experiència dels metges que tractem pacients amb migranya i els resultats de grans estudis poblacionals de cohorts ens mostren com part dels pacients amb migranya episòdica desenvolupen migranya crònica (a l'American Migraine Prevalence and Prevention study un 2,5% dels individus amb migranya episòdica van desenvolupar migranya crònica -209/8219- en el termini d'un any)[7] i tanmateix que alguns pacients amb migranya crònica evolucionen de nou cap a migranya episòdica (fins un 26% cada 2 anys també al mateix American Migraine Prevalence and Prevention study)[8].

2. Molts fàrmacs que són efectius com a preventius a la migranya episòdica no han estat testats front a placebo de forma adequada a la migranya crònica, la qual cosa no vol dir que no siguin eficaços en aquesta.

Com s'ha comentat, la definició de la migranya crònica amb criteris diagnòstics és relativament recent, pel que la majoria d'estudis amb fàrmacs preventius antimigranyosos són previs.

De fet només el topiramat, l'últim fàrmac preventiu antimigranyós que ha assolit els nivells màxims d'evidència i recomanació, ha demostrat la seva eficàcia tant en migranya episòdica com en migranya crònica, en assaigs clínics aleatoritzats, amb doble cec i controlats amb placebo[1,2].

No disposem d'estudis de similar qualitat amb altres tractaments preventius via oral per migranya crònica, només d'assaigs clínics petits, pocs controlats amb placebo, d'estudis a cefalea crònica diària previs a la definició de la migranya crònica amb els criteris actuals i estudis posteriors oberts.

1. Els assaigs clínics amb amitriptilina, flunaricina i diversos fàrmacs betablocadors en que es va demostrar la seva eficàcia en migranya són antics i no hi han estudis específics per migranya crònica controlats amb placebo. En tractar-se de fàrmacs antics i barats, no són candidats a estudis nous per la industria farmacèutica. Això de fet no vol dir que no siguin efectius, com ha demostrat el topiramat, tant en migranya crònica com en migranya episòdica.

2. En el cas del valproat si existeix un petit assaig clínic que va incloure 29 pacients amb migranya crònica mostrant-se efectiu[9], y un estudi obert però aleatoritzat de 45 pacients comparatiu amb topiramat on tots dos fàrmacs van resultar efectius, sense diferències entre ells[10].

3. L'amitriptilina ha estat utilitzada com a tractament de migranya crònica en nens i adolescents en un assaig clínic aleatoritzat comparant la seva associació només a educació front l'associació a teràpia cognitiva conductual. En tots dos casos els dies de cefalea es va reduir significativament, tot i que de forma més marcada en el cas de l'associació a teràpia cognitiva conductual[11].

4. El propranolol a dosis de 160mg en canvi només ha estat estudiat en comparació amb candesartan 16mg en un assaig clínic amb 72 pacients adults que combinava pacients tant amb migranya episòdica con crònica, on tots dos fàrmacs van resultar eficaços[12].

5. S'han realitzat altres estudis oberts: be comparatius de cohorts de casos, on amb una mostra petita, 40 pacients per grup, no es troben diferències per exemple en l'eficàcia de flunaricina i topiramat en el tractament de migranya crònica però sense abús de medicació[13], be estudis oberts de sèries de casos per exemple amb pregabalina[14] o amb zonisamida utilitzada en pacients refractaris o intolerants al tractament amb topiramat[15].

6. Existeixen estudis previs a la definició del concepte de migranya crònica, per exemple d'amitriptilina a migranya transformada[16], o de cefalea crònica diària amb gabapentina, fluoxetina i tizanidina.

7. L'associació de topiramat i propanolol en un assaig clínic no s'ha mostrat efectiva a la migranya crònica però la mida de l'estudi fou petita i el

nombre de discontinuacions de tractament gran, inclús més gran al grup de topiramat amb placebo que al de combinació[17]. No es pot descartar però que altres combinacions si siguin efectives.

Podem resumir que com a mínim existeix alguna evidència que valproat i amitriptilina poden ser efectius a la migranya crònica, i no podem descartar que altre fàrmacs efectius a la migranya episòdica no ho puguin ser també a la crònica.

3. Recomanacions de les societats científiques

Les guies NICE a la Gran Bretanya recomanen l'ús de la toxina botulínica quan s'ha intentat el tractament com a mínim amb tres fàrmacs. En l'última edició de la guia diagnòstica i terapèutica de la Sociedad Española de Neurologia del 2015 es recomana inicialment el mateix tractament preventiu que a la migranya episòdica freqüent, i utilitzar les infiltracions pericranials amb toxina botulínica quan han fracassat com a mínim dos fàrmacs preventius per via oral a les dosis mínimes recomanes i com a mínim durant tres mesos.

4. Recomanacions de la fitxa tècnica de la toxina botulínica

El tractament amb infiltracions pericranials de toxina botulínica és l'únic tractament aprovat específicament pels pacients amb migranya crònica, però només en aquells que no han respost adequadament o han resultat intolerants als medicaments profilàctics per la migranya.

5. Invasivitat

El tractament amb infiltracions pericranials amb toxina botulínica tipus A és un tractament més invasiu, que ja els pacients per això solen rebutjar com a primera opció, i la seva aplicació suposa un consum de temps i recursos sanitaris en la seva assistència.

Conclusions

Si bé la toxina botulínica és l'únic tractament aprovat específicament pel tractament de la migranya crònica sembla raonable intentar en primer lloc com a mínim dos tractaments preventius via oral, un dels quals ha de ser invariablement el topiramat, ja que és l'únic preventiu oral amb recomanació per aquesta indicació de classe A. La resta de fàrmacs preventius útils a la migranya episòdica poden ser també útils com hem discutit a la migranya crònica. El tractament amb infiltracions pericranials de toxina botulínica, tot i la seva eficàcia i tolerància, és més invasiu, i per tant no ha de ser la primera opció

En qualsevol cas a la migranya crònica sempre cal tenir en compte: avaluar els factors de risc de cronificació, avaluar si existeixen comorbiditats psiquiàtriques o trastorns de la son que calgui tractar i limitar el consum excessiu de fàrmacs simptomàtics que pot ser un factor cronificador clau.

La elecció dels fàrmacs, com sempre, en cada cas haurà de ser individualitzada i guiada per l'experiència clínica, la eficàcia, la tolerabilitat, i les comorbiditats del pacient. El pacient, amb la nostra guia ha de participar en la decisió.

Probablement en un futur pròxim nous tractaments com els anticossos anti-CGRP tindran un paper rellevant en el tractament de la migranya crònica.

BIBLIOGRAFIA

1. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, Brandes JL, Bigal M, Saper J, Ascher S, Jordan DM, Greenberg SJ, Hulihan J; Topiramate Chronic Migraine Study Group. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. Headache 2007; 47(2):170-80.
2. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ; TOPMAT-MIG-201(TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind placebo-controlled study. Cephalalgia 2007; 27 (7): 814-23.
3. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, Diener HC, Brin MF; PREEMPT Chronic Migraine Study Group.. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. Headache. 2010; Vol 50(6), 921-36.
4. Headache Classification Committee; Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, Goadsby PJ, Göbel H, Laínez MJ, Lance JW, Lipton RB, Nappi G, Sakai F, Schoenen J, Silberstein SD, Steiner TJ. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. Cephalalgia 2006; 26 (6): 742-746.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013; 33(9) 629–808
6. Aurora SK, Brin MF. Chronic Migraine: An Update on Physiology, Imaging, and the Mechanism of Action of Two Available Pharmacologic Therapies. Headache. 2017;57(1):109-125.
7. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. Headache 2008; 48 (8): 1157-68.
8. Manack A, Buse DC, Serrano D, Turkel CC, Lipton RB. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. Neurology. 2011 Feb 22;76(8):711-8.
9. Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S, Uzar E, Koyuncuoglu HR, Gultekin F. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. J Headache Pain 2008;9(1):37-41.
10. Bartolini M, Silvestrini M, Taffi R, Lanciotti C, Luconi R, Capecci M, Provinciali L. Efficacy of topiramate and valproate in chronic migraine. Clin Neuropharmacol 2005;28(6):277-9.
11. Powers SW, Kashikar-Zuck SM, Allen JR, LeCates SL, Slater SK, Zafar M, Kabbouche MA, O'Brien HL, Shenk CE, Rausch JR, Hershey AD. Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for chronic migraine in children and adolescents: a randomized clinical trial. JAMA 2013 Dec 25;310(24):2622-30.
12. Stovner LJ, Linde M, Gravdahl GB, et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. Cephalalgia. 2014;34:523-32.
13. Gracia Naya M, Ríos C, Sánchez Valiente, S, Mauri Llerda JA; Santos Lasaosa S, Artal Roy J, Latorre Jiménez AM. Estudio comparativo de la efectividad del topiramato y la flunaricina en series independientes de pacientes con migraña crónica sin abuso de medicación. Revista de Neurología 2013; 57(8): 347-353, 2013.
14. Calandre EP, Garcia-Leiva JM, Rico-Villademoros F, Vilchez JS, Rodriguez-Lopez CM. Pregabalin in the treatment of chronic migraine: an open-label study. Clin Neuropharmacol. 2010;33:35-9.
15. Pascual Gómez J, Gracia Naya M, Leira R, Mateos V, Álvaro-González IH, Oterino A, Iglesias-Díez F, caminero A, García Moncó JC, Forcea H, Guerrero Peral AL, Bueno V, Santos-garcía , Pérez C, Blanco M, Pego-Reigosa R, Rodríguez R, Mederer-Hengstl S, Pato-Pato A, Sánchez –Herrero J, Maciñeiras-Montero JL, Ortega F; Árias M, Díaz-González M. Zonisamida en el tratamiento preventivo de la migraña refractaria. Rev Neurol 2010; 50: 129-32.
16. Krymchantowski AV, Silva MT, Barbosa JS, Alves LA. Amitriptyline versus amitriptyline combined with fluoxetine in the preventative treatment of transformed migraine: a double-blind study. Headache. 2002 Jun;42(6):510-4.
17. Silberstein SD, Dodick DW, Lindblad AS, Holroyd K, Harrington M, Mathew NT, Hirtz D; Chronic Migraine Treatment Trial Research Group.. Randomized, placebo-controlled trial of propranolol added to topiramate in chronic migraine. Neurology 2012 Mar 27;78(13):976-84.

Comentari sobre...

Progressive gait ataxia following deep brain stimulation for essential tremor: adverse effect or lack of efficacy?

Brain 2016:139:2948-2956
Reich MM, Brumberg J, Pozzi NG, Marotta G, Roothans J, Åström M, Musacchio T, Lopiano L, Lanotte M, Lehrke R, Buck AK, Volkmann J, Isaias IU

Dr. Francesc Valldeoriola Serra
Unitat de Parkinson i Trastorns del Moviment
Servei de Neurologia, ICN
Hospital Clínic de Barcelona / IDIBAPS

Aquest article mostra l'existència d'una correlació entre una troballa clínica relativament freqüent i l'alteració funcional de circuits cerebrals específics. L'aspecte clínic ve donat pel fet de que alguns pacients amb tremolor essencial (TE) presenten símptomes cerebel·losos de manera progressiva després d'estimulació cerebral profunda (ECP) al nucli ventral intermedi del tàlem (ViM). Efectivament, no és infreqüent l'aparició gradual de dismetria i atàxia de la marxa en pacients estimulats al ViM. Aquests símptomes poden millorar en reduir la intensitat de la estimulació però al preu de que el tremolor torni, al menys parcialment.

Existeix el debat sobre si aquesta disfunció cerebel·losa és deu a la pròpia ECP mantinguda en el temps[1] o bé a la progressió de la malaltia[2]. El fet de que els símptomes cerebel·losos s'incrementin en augmentar la intensitat de corrent i disminueixin en reduir-la, fa pensar que el problema és degut a l'ECP[3]. Prenent aquesta hipòtesi, els autors van estudiar dos grups de pacients amb TE que havien estat intervinguts; un grup de pacient no havia desenvolupat problemes cerebel·losos, mentre que a l'altre grup els pacients presentaven atàxia de la marxa. En aquests pacients es va realitzar una tomografia d'emissió de positrons (PET) amb 18F-fluorodeoxiglucosa amb i sense neuroestimulació. Els models de volum de teixit activat van identificar que els pacients que havien desenvolupat atàxia eren estimulats en un àrea més ventrocaudal, a nivell de l'àrea subtalàmica. Els mapes metabòlics van mostrar un augment de la captació de glucosa a nivell del cerebel en els pacients amb atàxia. D'altra banda l'atàxia va desaparèixer completament després de desconnectar de manera prolongada els estimuladors, òbviament amb el consegüent retorn del tremolor. Aquestes troballes permeten definir millor l'àrea òptima d'estimulació a nivell del tàlem, al mateix temps que donen una explicació convincent de que l'atàxia observada com a efecte secundari de l'estimulació talàmica és reversible i és deguda a l'estimulació antidròmica inadequada de vies cerebel·loses vermianes, possiblement a través del sistema dentato-talàmic, del sistema cerebelo-rubroespinal i a través dels tractes fastigio-bulbars.

Com a comentari, afegir que els models de volum de teixit activat emprats en aquest treball[4] són encara relativament imprecisos i, en conseqüència, les dades anatòmiques en relació a l'àrea estimulada a nivell talàmic s'han de prendre cautelosament. Més enllà d'aquesta consideració, l'estudi ens demostra la necessitat d'un emplaçament molt

precís dels elèctrodes d'ECP i ens suggereix que els efectes indesitjables secundaris a l'estimulació poden modelar-se amb un ajustament delicat dels paràmetres elèctrics. Igualment ens fa reflexionar sobre el requeriment de que la neurocirurgia funcional aplicada als trastorns del moviment s'ha de portar a terme en centres altament especialitzats que disposin de la tecnologia apropiada i de personal mèdic amb els coneixements i experiència suficients.

Una reflexió final és que tradicionalment l'atàxia de la marxa no s'ha considerat una complicació típica de la cirurgia talàmica; en una sèrie comparativa entre ECP i talamotomía en 35 pacients, només un d'ells va desenvolupar un trastorn de la marxa, descrit com desequilibri[5]. En canvi, si és ben coneguda la possibilitat de produir efectes adversos en la parla, especialment en els procediments bilaterals[6]. Es important advertir als pacients que s'hagin de sotmetre a ECP de la possibilitat de desenvolupar alteracions de la marxa, sense que aquest fet impulsi a restringir les indicacions en pacients amb ET incapacitant i resistent al tractament mèdic.

BIBLIOGRAFIA

1. Herzog J, Hamel W, Wenzelburger R, Potter M, Pinsker MO, Bartussek J, et al. Kinematic analysis of thalamic versus subthalamic neurostimulation in postural and intention tremor. Brain 2007; 130: 1608–25.
2. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls Brain 2007; 130: 3297–307.
3. Fasano A, Herzog J, Raethjen J, Rose FE, Muthuraman M, Volkmann J, Falk D, Elble R, Deuschl G. Gait ataxia in essential tremor is differentially modulated by thalamic stimulation. Brain 2010;133: 3635-48.
4. Butson CR, Cooper SE, Henderson JM, Wolgamuth B, McIntyre CC. Probabilistic analysis of activation volumes generated during deep brain stimulation. Neuroimage 2011; 54: 2096–104.
5. Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, Tröster AI, Overman J, Kieltyka J, Koller WC. Comparison of thalamotomy to deep brain stimulation of the thalamus in essential tremor. Mov Disord 2001;16: 140-3.
6. Alomar S, King NK, Tam J, Bari AA, Hamani C, Lozano AM. Speech and language adverse effects after thalamotomy and deep brain stimulation in patients with movement disorders: A meta-analysis. Mov Disord 2017;32:53-63

EN EL PUNT DE MIRA

Comentari sobre...

Combined Intravenous Thrombolysis and Thrombectomy vs Thrombectomy Alone for Acute Ischemic Stroke: A Pooled Analysis of the SWIFT and STAR Studies

JAMA Neurol. 2017 Jan 9.

Coutinho JM, Liebeskind DS, Slater LA, Nogueira RG, Clark W, Dávalos A, Bonafé A, Jahan R, Fischer U, Gralla J, Saver JL, Pereira VM

Outcomes After Direct Thrombectomy or Combined Intravenous and Endovascular

Stroke. 2017 Feb;48(2):375-378.

Abilleira S, Ribera A, Cardona P, Rubiera M, López-Cancio E, Amaro S, Rodríguez-Campello A, Camps-Renom P, Cánovas D, de Miquel MA, Tomasello A, Remollo S, López-Rueda A, Vivas E, Perendreu J, Gallofré M; Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium

Dr. Gerard Mauri Capdevila

Servei de Neurologia
Hospital Universitari Arnau de Vilanova
Lleida

Lluny queda el nihilisme que rebien els nostres pacients en la fase aguda de l'ictus isquèmics. Fa més de dos dècades l'evidència de l'efecte beneficiós de l'activador tissular del plasminogen (rTPA) canviaria el concepte del tractament de l'ictus isquèmic agut. No obstant, el progrés no es va aturar. Més enllà de l'extensió de les unitats d'ictus i de la protocolització del maneig d'aquesta entitat, en els darrers cinc anys les publicacions i els assaigs clínics han anat posant l'èmfasi en el tractament endovascular. Els últims metaanàlisis conclouen que la utilització de la trombectomia mecànica (TM) i del tractament fibrinolític endovenós (FEV) ofereixen un millor pronòstic per aquells pacients que ha patit ictus isquèmic degut a una oclusió proximal de la circulació anterior, comparat amb l'aplicació aïllada de l'activador tissular del plasminogen[1]. En aquest context, els articles que es comenten tracten de ponderar el benefici de l'administració del FEV sobre aquells pacients que també han estat sotmesos a l'estratègia intervencionista. Coutinho i col·laboradors[2] dugueren a terme un anàlisi de les dades recollides en els estudis Solitaire With the Intention for Thrombectomy (SWIFT)[3] i Solitaire Flow Restoration Thrombectomy for Acute Revascularization (STAR)[4]. Els pacients tractats amb el dispositiu Merci van ésser exclosos per

considerar-se un dispositiu no pertinent de la pràctica clínica actual. Així, es van incloure 291 pacients. D'aquests, 131 (45%) es van sotmetre només a la TM i 160 (55%) al tractament combinat (TC), FEV seguida de la TM. Pel que fa a aquests dos grups, cal esmentar que els malalts que només van ésser sotmesos a la TM, no van rebre el FEV per tenir alguna contraindicació d'aquest últim. D'altra banda, 44 pacients del grup de TC no van rebre la dosi estàndard de rTPA, sinó 0.62 mg/kg. No es van identificar diferències de la mitjana de les puntuacions de l'escala National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (17 en ambdós grups). En canvi, en el grup de pacients de TC es va identificar una menor freqüència d'ictus cardioembòlic (hom pot pensar en què l'ús del tractament anticoagulant o l'INR > 1.7 contraindiquès el FEV) i de diabetis en comparació amb el grup que només va rebre TM. També, el grup de TC comptava amb una mitjana menor de l'escala radiològica Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS). Com era d'esperar per la finestra terapèutica del FEV de 4.5 hores, el grup de TC tenia una mitjana de temps menor des de l'inici dels símptomes fins a l'arribada al centre hospitalari. No obstant, el temps porta-agulla va resultar semblant en els dos grups. De forma interessant, no es van identificar diferències pel que fa al nombre de passades per realitzar la TM o en la taxa de pacients que van assolir un estadiatge 2b o 3 de reperfusió de l'escala modified Thrombolysis in Cerebral Infarction (mTICI). Si bé en el grup de TC es va identificar una tendència a un menor risc de transformació hemorràgica simptomàtica, un major risc d'embolització en un altre territori vascular, i una taxa d'independència funcional més elevada, en cap escenari es va obtenir un resultat estadísticament significatiu. Per tal d'esbrinar si els resultats podien estar esbiaixats per l'administració d'una dosi inferior de rTPA en 44 pacients del grup de TC, els autors van realizar un anàlisi estadístic excloent a aquest grup i van assolir uns resultats similars. Per tant, la conclusió d'aquest treball és que l'administració del FEV abans de practicar una TM en les oclusions proximals no aporta cap benefici ni cap perjudici. D'acord amb les diferents tendències ressenyades que no han assolit la significació estadística, aquesta publicació resulta una invitació a dur a terme un assaig clínic randomitzat.

Seguint aquest camí, Abilleira i col·laboradors[5] van realitzar un estudi observacional amb la finalitat si l'administració del FEV aporta un benefici a la TM en aquells pacients que han patit un ictus isquèmic de la circulació anterior per l'oclusió de gran vas. Aquest treball resulta d'especial interès perquè es fonamenta en dades dels centres hospitalaris catalans procedents del registre SONIIA (Sistema Online d'Informació de l'Ictus Agut). En aquest cas, van ésser inclosos 599 pacients que van ésser sotmesos a només TM i 567 pacients que van rebre TC. Els grups de tractament no van ser directament comparables. Com es fa palès en la descripció del treball, la distribució dels pacients es va realitzar per criteris clínics tal i com va succeir en la publicació comentada prèviament. Així, un gruix important dels malalts del grup de només TM presentaven alguna contraindicació per a l'administració del rTPA. En conseqüència, en el treball d'Abilleira i col·laboradors es destaca que el grup de només TM va presentar una major comorbiditat, una proporció més elevada de pacients que seguien una pauta de tractament anticoagulant i un major endarreriment en l'inici del tractament de l'ictus agut. A pesar de les diferències esmentades, l'estudi conclou que no es copsen diferències en l'evolució dels malalts en funció del tractament rebut en la fase aguda. Per tant, el treball suggereix que el FEV no aporta beneficis a la realització ulterior de la TM.

Tot i que un cop més sembla imperativa la necessitat de realitzar un assaig clínic, no es pot obviar les implicacions que pot tenir en el marc del nostre sistema sanitari. En el mateix article es descriu l'estructura de l'atenció hospitalària del protocol codi ictus a Catalunya, constituïda a grans trets per 6 centres terciaris, que ofereixen tant el FEV com la TM, i 8 centres primaris d'ictus, encarregats de valorar l'administració de rTPA i contactar amb el centre terciari de referència en els casos indicats per traslladar al pacient per a valorar la realització de la TM. També és de destacar l'establiment de 12 hospitals comarcals connectats en la xarxa del codi ictus mitjançant l'eina que ofereix el tele-ictus. Els centres terciaris es localitzen en l'àrea metropolitana de Barcelona, condicionant l'existència d'un cinturó sanitari privilegiat que ocasiona el desenvolupament de greuges comparatius amb altres pacients d'altres regions sanitàries. Pérez de la Ossa i col·laboradors[6] van establir que mentre a l'àrea més propera als centres terciaris d'ictus les taxes de tractament endovascular eren de 10.5 per 100,000 habitants/any, en l'àrea més allunyada aquesta taxa disminuïa al 2.7.

En un moment en què es dubta del benefici del FEV en aquells malalts que són sotmesos a tractaments endovasculars per oclusions proximals i publicacions que entreveuen l'efecte temps-dependent en el pronòstic funcional de la TM[7], tal vegada vagi essent hora d'avaluar la possibilitat d'estendre els centres terciaris d'ictus.

BIBLIOGRAFIA

1. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. Lancet. 2016 Apr 23;387(10029):1723-31.
2. Coutinho JM, Liebeskind DS, Slater LA, et al. Combined Intravenous Thrombolysis and Thrombectomy vs Thrombectomy Alone for Acute Ischemic Stroke: A Pooled Analysis of the SWIFT and STAR Studies. JAMA Neurol. 2017 Jan 9.
3. Saver JL, Jahan R, Levy EI, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. Lancet. 2012 Oct 6;380(9849):1241-9.
4. Pereira VM, Gralla J, Davalos A, et al. Prospective, multicenter, single-arm study of mechanical thrombectomy using Solitaire Flow Restoration in acute ischemic stroke. Stroke. 2013 Oct;44(10):2802-7.
5. Abilleira S, Ribera A, Cardona P, et al. Outcomes After Direct Thrombectomy or Combined Intravenous and Endovascular Treatment Are Not Different. Stroke. 2017 Feb;48(2):375-378.
6. Pérez de la Ossa N, Abilleira S, Dorado L, et al. Access to Endovascular Treatment in Remote Areas: Analysis of the Reperfusion Treatment Registry of Catalonia. Stroke. 2016 May;47(5):1381-4.
7. Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, et al. Time to Treatment With Endovascular Thrombectomy and Outcomes From Ischemic Stroke: A Meta-analysis. JAMA. 2016 Sep 27;316(12):1279-88.

QUÈ HAN DE SABER ELS NEURÒLEGS EN RELACIÓ AL DOLOR NEUROPÀTIC?

Dr. Jordi Casanova Mollà

Unitat d'EMG, control motor i dolor neuropàtic. Hospital Clínic de Barcelona

Institut d'Investigació Biomèdica Agustí Pi i Sunyer-IDIBAPS

Correspondència

Hospital Clínic. Servei de Neurologia

c/Villarroel 170; 08036 Barcelona.

E-mail: jcasanov@clinic.cat

Dr. Xavier Gasull Casanova

Institut d'Investigació Biomèdica Agustí Pi i Sunyer-IDIBAPS

Departament de Biomedicina, Facultat de Medicina. Universitat de BarcelonaHospital

Correspondència

Dept. Biomedicina-Fisiologia,

Facultat de Medicina, UB

c/Casanova 143; 08036 Barcelona

E-mail: xgasull@ub.edu

Resum

L'article destaca els diferents mecanismes implicats en el dolor neuropàtic i en la sensibilització al dolor que condicionen les situacions de cronicitat. Inclou un breu recull de les dades d'exploració clínica més destacades i l'aportació de les principals proves complementàries que hi ha al nostre abast per objectivar una lesió neuropàtica en els casos que ens plantegin dubtes diagnòstics. Finalment, fa una aproximació a l'abordatge general que cal considerar en el tractament del pacient amb dolor neuropàtic.

Introducció

Tots hem experimentat en alguna ocasió dolor. Tal i com van exposar les Dres. Marta Torres i Patricia Pozo en la introducció del seu article sobre cefalea per abús de medicació analgèsica al butlletí de Novembre 2016, el dolor forma part d'un mecanisme d'alarma necessari per la nostra supervivència. No obstant, en determinades circumstàncies no és així, quan esdevé en el context d'una patologia pròpia del sistema nerviós somatosensorial (dolor neuropàtic) o quan es produeix una disfunció en els mecanismes de control del dolor inicialment generat per una lesió tissular (dolor nociceptiu o inflamatori), tot repercutint en els diferents sistemes sobre els quals es projecta la sensació dolorosa, que en conjunt són el sistema somatosensorial, atencional i afectiu1. Val a dir, que des de les terminacions sensorials més simples i nues cutànies fins a les diferents regions corticals, xarxes neuronals que integren la senyal sensorial, el sistema nerviós és el protagonista i darrer responsable del dolor, i és així que, difícilment els neuròlegs i especialistes en neurociències podran desentendre's. L'objectiu de l'article és explicar els principals conceptes, mecanismes i situacions clíniques més freqüents que ens podem trobar en la nostra pràctica diària en relació amb el dolor i el dolor neuropàtic.

Dolor i dolor neuropàtic. Definicions

El dolor és una experiència emocional relacionada amb la percepció de dany. Si s'ha produït una lesió del sistema somatosensorial, és quan podem aplicar el terme dolor neuropàtic[1]. Aquest, podem classificar-lo amb diferents nivells de probabilitat (possible, probable o definitiu) seguint el sistema de gradació proposat pel grup d'estudi del dolor neuropàtic de la IASP a Europa, NeuPSIG i la pròpia IASP[2,3]. (figura

1). Així, a part de tenir uns descriptors del dolor que suggereixin dolor neuropàtic, necessitem que la seva distribució sigui compatible amb una regió neuroanatómica coneguda, i en l'exploració clínica posar de manifest la presència de signes sensitius anormals, siguin deficitaris (negatius) o excessius (positius). Si a més, tenim el resultat de almenys una prova complementària neurofisiològica, per neuroimatge o histològica que confirmen l'afectació neuropàtica, podem considerar que es tracta d'un dolor neuropàtic definitiu.

No obstant, moltes circumstàncies inicials que provoquen dolor per un dany tissular (dolor inflamatori) i/o lesió neuropàtica (dolor neuropàtic) poden provocar amb el temps (dolor crònic) canvis en la integració dolorosa que fa el nostre sistema nerviós central dels estímuls nociceptius aferents, provocant una disfunció o mala adaptació (sensibilització central) que condiciona la situació clínica de molts pacients amb dolor crònic.

Funcionament fisiològic de la via nociceptiva

Les neurones sensorials que transmeten estímuls dolorosos (nociceptors) son silents en repòs, essent activades per una gran varietat d'estímuls potencialment nocius[4,5]. El seu grau d'excitabilitat cel·lular determina el llindar del dolor i la persistència o no d'aquesta sensació. Igual que les neurones centrals, els nociceptors estan subjectes a canvis plàstics en la seva excitabilitat que, en aquest cas, permeten el record d'estímuls nocius previs (sensibilització) i modifiquen la transducció sensorial del dolor. En alguns casos, els canvis permeten evitar el dany de zones ja lesionades, la qual cosa és beneficiosa per a l'individu sa, però en altres, contribueixen a l'aparició de dolor crònic com a conseqüència de malalties inflamatòries cròniques o de lesions en les vies nervioses. A més, l'activació dels nociceptors no és l'únic requisit per a la percepció del dolor; cal que la informació perifèrica arribi a centres superiors, la qual cosa depèn de la freqüència dels potencials d'acció en les neurones aferents primàries, la sumació temporal de senyals pre- i post-sinàptiques i la regulació a nivell central.

Anatòmicament, els somes neuronals dels nociceptors (neurona aferent primària) que innerven les diferents estructures estan localitzats en els ganglis de l'arrel dorsal (DRG) o be en els ganglis trigemin pel que fa als que innerven la cara i el cap[5]. Tots ells tenen una branca axonal perifèrica que innerva la pell, l'articulació, el múscul o un òrgan intern, i una branca axonal central que fa sinapsi a nivell de la banya posterior de la medul·la espinal o be en el subnucli caudal del trigèmin en el tronc de l'encèfal. Les neurones secundaries envien projeccions cap al bulb raquidi, el mesencèfal o el tàlem que, a la vegada projecten cap a l'escorça somatosensorial, i cap a l'escorça cingular anterior, generant els aspectes sensori-discriminatius i afectius-cognitius del dolor, respectivament. L'estimulació nociva somàtica o visceral porta a l'activació coordinada de diferents àrees del cervell que inclouen el tàlem, l'escorça cingular anterior, l'escorça insular, l'escorça somatosensorial primària i secundària, l'escorça prefrontal, els ganglis basals, el cerebel i l'amígdala. Per això, la xarxa d'àrees cerebrals implicades en els aspectes sensori-discriminatius i afectius-congnitius del dolor s'anomena la matriu del dolor (pain matrix)[6].

Des de fa anys, s'han diferenciat dues classes principals de nociceptors: neurones de mitjà diàmetre mielinitzades (fibres Aδ) que detecten dolor agut, ràpid i ben localitzat (first pain)[5,7]. La segona classe de nociceptors son neurones de petit diàmetre amielíniques (fibres C) que porten estímuls dolorosos de pitjor localització (second or slow pain). Depenent de les seves propietats electrofisiològiques i dels estímuls als quals responen, dins dels nociceptors Aδ trobem mecanonociceptors d'alt llindar (HTM, tipus I) que responen a estímuls mecànics i tèrmics i poc als estímuls tèrmics. Aquests tenen la particularitat de presentar una alta capacitat de sensibilització degut a lesions tissulars. Els nociceptors Aδ de tipus II tenen llindars tèrmics més baixos i responen poc a estímuls mecànics, per la qual cosa detecten estímuls dolorosos tèrmics de manera aguda. Les fibres C son més heterogènies i moltes d'elles son polimodals, detectant tant estímuls nocius mecànics, tèrmics o químics. Algunes d'elles que responen al calor però son insensibles a estímuls mecànics, s'han anomenat nociceptors silents i desenvolupen sensibilitat mecànica en resposta a una lesió o inflamació.

Arrel d'estudis recents del transcriptoma d'ARN de les neurones sensorials, actualment s'han descrit diferents subpoblacions neuronals segons la expressió gènica de canals iònics, receptors de membrana i altres proteïnes que determinen la seva funció fisiològica[6,8,9] (Taula 1).

Disfunció dels canals iònics i nociceptors

En els últims anys s'han començat a entendre factors que influeixen en l'excitabilitat dels nociceptors, encara que la complexitat de les nombroses vies

de senyalització intracel·lular[5,6], la gran varietat de receptors existents i l'aparició de nous canals iònics i receptors de membrana, mostren l'existència d'un ampli espectre de mecanismes que determinen l'excitabilitat[10]. En primer lloc, els canvis en els nivells d'expressió dels canals iònics o l'aparició de mutacions, modifiquen l'excitabilitat neuronal que sustenta l'aparició d'hiperalgèsia i alodínia com a conseqüència de diferents patologies. En els últims anys s'ha identificat que mutacions en els canals de sodi Nav1.7, Nav1.8 i Nav1.9 expressats en terminacions sensorials perifèriques, són responsables de diferents síndromes doloroses com algunes de les neuropaties de fibra fina[11,12]. Així, mutacions que produeixen guany de funció dels canals Nav1.7 i Nav1.9 provoquen dolor crònic i persistent (ex. eritromelàlgia), mentre que mutacions que provoquen que el canal sigui inactiu produeixen insensibilitat al dolor (insensibilitat congènita al dolor).

No obstant això, aquests no són els únics determinants de l'excitabilitat dels nociceptors. Els canals de K+ juguen un paper clau en l'excitabilitat de les neurones sensorials per controlar la repolarització i el patró d'activitat neuronal. En models de dolor inflamatori i neuropàtic es produeix una disminució de l'expressió de determinats canals de K+, com les corrents produïdes per KA and KDR (Kv1.1-1.4), la qual cosa contribueix a augmentar l'excitabilitat neuronal[13,14,15,16]. De manera similar, mutacions en alguns canals de Ca2+ o en el canal de K+ TRESK s'han associat al dolor produït en determinats tipus de migranyes[7,17]. Recentment, la família de canals TRP també s'ha començat a implicar en alteracions de les vies del dolor, de manera que mutacions sense sentit en el canal TRPA1, s'han descrit com a responsables de la síndrome de dolor episòdic familiar (familial episodic pain syndrome)[18].

Sensibilització perifèrica o dels nociceptors

L'excitabilitat dels nociceptors és modulada a més per una gran varietat de mediadors extracel·lulars. En general, quan es produeix un dany tissular, s'alliberen diferents tipus de mediadors locals de tipus inflamatori que, juntament al mateix dany estructural, provoquen un reclutament dels nociceptors polimodals silents, procés que coneixem com sensibilització perifèrica[19]. La seva principal característica és la hiperalgèsia, situació en que el llindar al dolor disminueix i molts estímuls per sobre d'aquest llindar són percebuts amb una sensació dolorosa incrementada. El seu exemple més característic es produeix quan patim una cremada a la pell, originant-se un àrea de hiperalgèsia on s'ha produït la lesió cutània (hiperalgèsia primaria) però també al seu voltant, un àrea "veïna" que envolta la primera, i que també queda sensibilitzada (hiperalgesia secundària)[20]. Entre les principals substàncies amb aquesta capacitat hi ha la capsaïcina, que sensibilitza els nociceptors TRPV1 de les fibres Aδ i fibres C[21], la histamina que actua sobre els receptors H1 de fibres C[22], l'acidificació del teixit, les prostaglandines i les citoquines. Entre elles, les més estudiades són la IL-1β, IL-6 i el TNF-α que estan incrementades en patologies inflamatòries cròniques com l'artritis reumatoïdal, en els marges de creixement tumoral i en algunes neuropaties doloroses[23,24]. És més, els mateixos nociceptors tipus C i els queratinòcits tenen capacitat neuroendocrina i poden alliberar substància P i altres pèptids (CGRP) que resulten vasodilatadors i són importants en la sensibilització dels nociceptors cutànis[25].

Increment de l'excitabilitat associada al dolor neuropàtic

En funció del lloc on s'ha produït la lesió neurològica, podríem considerar diferents mecanismes amb més o menys protagonisme. Les lesions més freqüents que poden originar dolor neuropàtic són les traumàtiques, tant si es produeix una neurotmesi com si es tracta d'una compressió nerviosa per atrapament que provoca una desmielinització focal o neuroapraxia. En aquestes situacions és freqüent el fenòmen de transmissió efàptica entre fibres nervioses que entren en contacte[26]. Així, sigui espontàni o provocat per un estímul mecànic, es genera una ampliació espacial del senyal aferent, provocant un dolor agut de curta durada, paroxístic o dolor neuràlgic que caracteritza, per exemple, la neuràlgia trigeminal, el neuroma de reinnervació o el signe de Tinel, on també es produeix un increment en l'excitabilitat i una major expressió o acumulació de canals de sodi[27].

Per altra banda, les neuropaties degeneratives o polineuropaties, on es produeix una degeneració axonal terminal, es caracteritzen per la presència de dolor continu, principalment en repòs, que en ocasions adquireix un component urent o d'escalfor indicatiu de la participació de les fibres C termoalgèsiques. En aquestes situacions clíniques, ha estat possible demostrar amb registres intraneurals (microneurografia) la presència de descàrregues ectòpiques de impulsos nerviosos aferents que coexisteixen amb una pèrdua de la innervació cutània[28,29]. Així, els segments més proximals

preservats, tal i com succeeix també en els neuromes de reinnervació, resulten molt excitables i acaben tenint un efecte multiplicador o ampliació temporal dels impulsos aferents[30]. Incloent sensacions menys freqüents i difícils de identificar, com per exemple la intolerància al fred, en la que hi ha una afectació més selectiva de les fibres poc mielinitzades al fred[31]. En definitiva, les descàrregues ectòpiques constitueixen una senyal aferent sensorial anormal, que provoca una sumació espacial i temporal de potencials postsinàptics excitatòris (hiperexcitabilitat) en les neurones de la banya dorsal medul.lar, sent la base fisiopatològica del procés de sensibilització central al dolor.

Sensibilització central al dolor

En condicions normals, l'activació més o menys persistent o repetitiva de la via nociceptiva provoca una reducció progressiva de la percepció als estímuls (fenomen de habituació), una resposta fisiològica de adaptació dels propis nociceptors i del bon funcionament del sistema anti-nociceptiu. En el context d'un dolor de llarga evolució, inflamatori o neuropàtic, pot arribar a produir-se el fenomen contrari, un increment de la sensació dolorosa a mesura que es repeteixen els estímuls (efecte sumatori dels estímuls aferents) que resulta, habitualment, en respostes doloroses desproporcionades. En aquesta situació, a més d'una reducció del llindar sensitiu (hiperalgèsia), freqüentment trobem alodínia dinàmica, que és la sensació dolorosa a estímuls de baixa intensitat o tàctils (per exemple, el frec de la pell amb un cotó) que no són dolorosos. A més, es produeix un increment de l'àrea dolorosa, que va més enllà de la zona afectada per la lesió inicial (àrea de hiperalgèsia secundària). Un exemple característic d'aquest procés és la neuràlgia postherpètica. Aquí, a nivell medul·lar (neurones de la banya posterior) confluïxen, a grans trets, tres processos que determinaran les característiques finals del senyal somatosensorial i nociceptiu aferent, i que contribuiran, en major o menor mesura, al procés de cronificació del dolor o dolor crònic: 1) potenciació mediada per glutamat, conseqüència de l'arribada de senyals aferents d'alta freqüència (tipus LTP), que resulta equivalent al mecanisme que permet codificar les senyals en memòria recuperable a l'hipocamp; 2) pèrdua funcional i neurodegeneració de interneurones inhibitòries gabaèrgiques; 3) fracàs del sistema de control anti-nociceptiu descendent[32,33].

Participació de les estructures córtico-subcorticals en el dolor crònic

El dolor com a experiència conscient, és una interpretació del input nociceptiu que també està influenciat per experiències prèvies, factors emocionals, atencionals i cognitius que condicionen la resposta conductual al dolor[34] i modifiquen l'estat atencional del subjecte[35]. Si exceptuem el component somatonsensorial (localització i intensitat) i conductual (àrea prefrontal) del dolor, les dues àrees implicades en la modulació ascendent-descendent del dolor són el còrtex cingular anterior i el còrtex insular. En totes dues regions ha estat possible demostrar experimentalment en models animals i funcionalment en humans, fenòmens de facilitació a llarg termini (LTP) associats al dolor crònic i l'analgèsia, que estan implicats en la generació o manteniment de la sensibilització central al dolor36. Situació acompanyada sovint d'una reducció de neurotransmissors com els opiacis endògens i la noradrenalina[37] que han estat relacionats amb el fracàs del sistema descendent de control del dolor. És més, l'analgèsia associada al placebo també està relacionada amb l'activació d'estructures subcorticals com la substància gris periaqüeductal (PAG), estructura principal del sistema anti-nociceptiu, i amb àrees d'anticipació al dolor, com és el còrtex prefrontal dorsolateral[38]. Però no tan sols funcionalment, també estructuralment es produeixen canvis corticals, com ha estat documentat en pacients amb lumbàlgia crònica, que presenten un 5-11% menys volum de substància gris cortical (principalment còrtex dorsolateral prefrontal i nuclis talàmics) respecte els pacients controls, posant de relleu, com en altres processos neurològics, el binomi neuroplasticitat-neurodegeneració en el dolor crònic[39].

Exploració clínica del dolor neuropàtic

L'objectiu ha de ser caracteritzar al màxim el perfil temporal i espacial del dolor. Identificar els símptomes i signes positius (per hiperfunció) i els negatius (per dèficit de funció) en la regió neuroanatómica implicada (Taula 2). A més, podem utilitzar algunes escales més reglades com l'escala DN4[40] o l'escala PainDETECT[41] si es necessita una avaluació sistemàtica. No obstant, l'escala imprescindible en la consulta rutinària és la valoració numèrica de la intensitat del dolor (escala 0-10 o EVA). Ens permetrà fer-nos una idea de la rellevància que el dolor representa per al pacient i avaluar els canvis produïts al comparar entre posteriors visites, abans i després de iniciar un

tractament. Un resum de l'exploració clínica en dolor neuropàtic es pot trobar en la revisió publicada per Tamburin[42].

Exploracions complementaries per l'estudi del dolor neuropàtic

Les tècniques estructurals (ecografia, radiologia, ressonància magnètica, etc) ens permetran localitzar la lesió i identificar en alguns casos una causa; per objectivar si es tracta d'una lesió neuropàtica i determinar el seu grau d'afectació, utilitzarem tècniques funcionals: l'estudi de la conducció nerviosa sensitiva i motora, ens pot confirmar si hi ha una degeneració axonal del tipus de la polineuropatia o una multineuritis; l'estudi electromiogràfic amb agulla pot posar de manifest una afectació radicular o lesió del plexe nerviós, però en altres ocasions caldrà adaptar tècniques convencionals, com per exemple el reflex trigèmin-facial o de parpelleig per estímul de la primera, segona o tercera branca trigeminal en funció dels símptomes del pacient o l'estudi de l'esfínter anal en un pacient amb sedestàlgia. En altres, caldrà recórrer a tècniques específiques per examinar la via nociceptiva: objectivar si hi ha un dèficit funcional (increment del llindar al calor o fred); avaluar la conducció de la via espinotalàmica (potencials evocats cerebrals per contacte tèrmic o làser) que resultarà amb respostes absents unilateralment en la siringomièlia, molt disminuïdes o absents a nivell distal i simètrica en una polineuropatia dolorosa de fibra fina[43]. En un segon plànol, tenim tècniques més específiques per posar de manifest fenòmens com l'activitat ectòpica de les terminacions nervioses (microneurografia) o el defecte del sistema descendent de control del dolor o antinociceptiu (modulació central del dolor)[44]. En casos seleccionats de dubte diagnòstic, es possible examinar les pròpies terminacions nervioses cutànies amb un estudi histològic específic (biòpsia de pell) o determinar un cribratge de alteracions genètiques (mutacions del canal de sodi en casos de eritromelàlgia familiar).

Tractament bàsic del dolor neuropàtic

L'elecció del tractament farmacològic ha estat fonamentat tradicionalment en el mecanisme d'acció del fàrmac. No obstant, en la majoria dels casos confluexen múltiples mecanismes que ens porten a utilitzar combinacions. L'objectiu serà arribar al màxim confort del pacient respecte del seu dolor inicial, sobretot tenint en compte el dolor basal i els episodis de dolor irruptiu. Podriem agrupar les diferents opcions en: antiepilèptics, antidepressius, mòrfics i tractaments locals.

- Antiepilèptics: són els fàrmacs que més còmodament utilitzem i en molts casos suficients. En algunes situacions concretes, com la neuràlgia trigeminal i altres neuràlgies, actuar sobre els canals de sodi (carbamacepina, oxcarbamacepina, lacosamida o fenitoïna) ha mostrat una gran eficàcia. En altres casos, com la radiculopatia o polineuropatia és correcte fer una primera elecció amb gabapentinoids (gabapentina o pregabalina). És aconsellable iniciar el tractament a dosis baixes amb un lent escalat de dosi per aconseguir bona adherència.

- Antidepressius: pensem que podrien actual sobre els mecanismes de sensibilització central i afavorir el sistema descendent del control del dolor per la via noradrenèrgica. Recomanem utilitzar l'amitriptilina, duloxetina o venlafaxina que són els més coneguts i amb indicació.

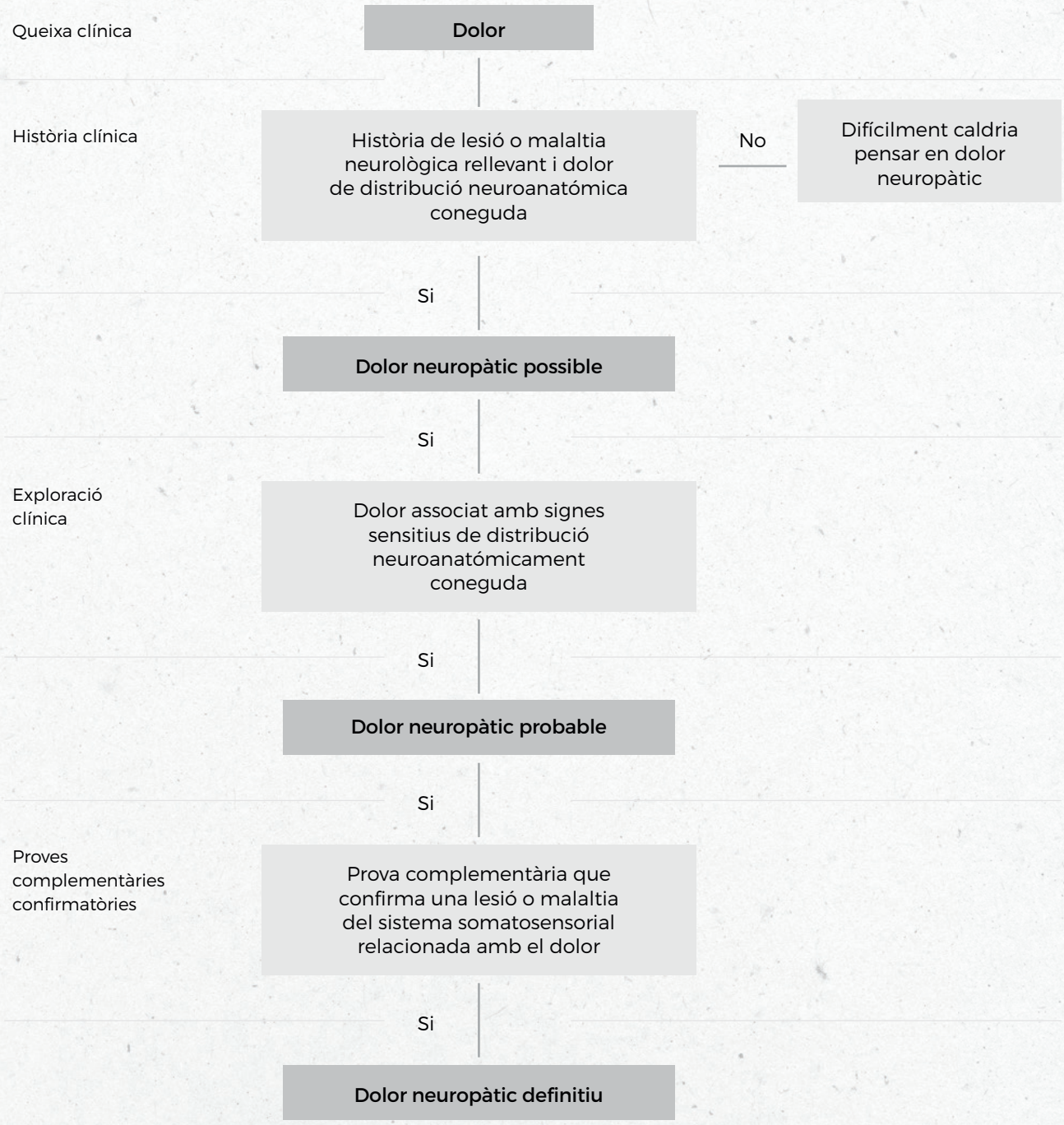
- Mòrfcs: són fàrmacs necessaris per aconseguir l'analgèsia. Disposem de mòrfics d'alliberació lenta com tramadol i oxicodona, que també estan disponibles en formulació d'acció immediata per cobrir el episodis de dolor irruptiu. El tapentadol és un mòrfic dual que ha demostrat una acció sobre el sistema noradredèrgic i permet una alliberació lenta cada 12 hores actuant sobre els dos mecanismes (analgèsic i modulador). En qualsevol cas, les dosis de inici han de ser les mínimes possibles per evitar efectes adversos que, generalment, no són tan freqüents com imaginem. Aquest risc s'incrementa en formulacions molt lentes (pegats de fentanil) i en població fràgil cognitivament d'edat avançada (>90 anys). La sensibilització als opiacis és un fenomen que es produeix a dosis alta durant períodes llargs, on el mòrfic pot comportar una pèrdua d'efecte analgèsic i el pacient entra en una escalada de dosi poc controlada, en aquesta situació cal iniciar una rotació d'opiacis i es aconsellable la derivació a una unitat especialitzada o clínica del dolor[45].

- Tractament local: Sempre cal considerar aquesta possibilitat per minimitzar efectes adversos i millorar eficàcia. Les infiltracions amb cortisona i anestèsics en patologia facetaria lumbar o neuràlgia de Arnold són les que aporten millor resultat i no hem de dubtar en demanar

valoració en la Clínica del Dolor. El tractament amb lidocaïna al 5% en pegats és una alternativa molt adequada per una actuació local, com la neuràlgia postherpètica, meràlgia parestèsica o cicatrius postquirúrgiques doloroses. En altres casos, com les polineuropaties doloroses, podria contribuir a la reducció de l'input dolorós aferent en determinades àrees. Un paper sovint oblidat és l'acció analgèsica de la rehabilitació i altres teràpies físiques, especialment recomanada quan hi ha patologia artropàtica acompanyant (radiculopatia).

FIGURA 1

Gradació del dolor neuropàtic en base a les dades disponibles.



TAULA 1

Tipus de neurones sensorials segons els marcadors expressats i la seva funció.

	Funció	Marcadors expressats
Neurones sensorials mielinitzades		NEFH
Mecanoreceptors (baix llindar)	Propiocepció	Parvalbumina, ASIC1
Mecanoreceptors (baix llindar)	Tacte	TRKA, CGRP, RET, TRKC, RET, Calbindina[1], TRKB
Neurones sensorials amielíniques		
Mecanoreceptors (baix llindar tipus C)	Tacte	Nav1.8/9, Tirosina hidroxilasa, VGLUT3 Piezo2
Pruritoceptors / Nociceptors	Picor / dolor	Nav1.8/9, TRPV1, SST i NPPB Nav1.8/9, TRPV1, MRGPRA3, CGRP
Termoreceptors i termonociceptors	Calor innocu i dolor (calor nociu)	Nav1.8/9, TRPV1, TAC1, CGRP
Mecanonociceptors	Dolor (implicats en dolor neuropàtic)	Nav1.8/9, TRPA1, MRGPRD
Termoreceptors	Fred	TRPM8

ASIC1: acid-sensing ion channel 1; TAC1, tachykinina 1; SST, somatostatina; NPPB; peptid natriuretic tipus B; RET: ret proto-oncogen; NEFH: neurofilament de cadena pesada. Modificat de: Peirs C, Seal RP. Neural circuits for pain: Recent advances and current views. Science. 2016 Nov 4;354(6312):578-584.

TAULA 2

Noves teràpies dirigides per a futurs assajos.

SIGNES NEGATIUS	SIGNES POSITIUS
Generals	
Canvis tròfics cutanis (faneres)	Actitud protectora de la zona afecta
Atròfia muscular	Moviments involuntaris (fasciculacions, etc)
Via aferent lemniscal	
Hipoestesia al tacte, vibració, posicional	Alodinia mecànica i dinàmica
Inestabilitat al caminar	Signe de Tinel a la percussió
Hipo/arreflèxia osteotendinosa	
Via aferent espinotalàmica	
Hipoestesia al fred i calor	Hiperalgesia al fred i calor
Hipoestesia algèsica (punxada)	Hiperalgesia a la punxada
Sensibilització central	
	Increment de l'àrea dolorosa més enllà de un únic dermatoma
	Sumació temporal desproporcionada a estímuls repetits

TAULA 3

Noves teràpies dirigides per a futurs assajos.

PRINCIPALS SITUACIONS CLÍNIQUES QUE CURSEN AMB DOLOR NEUROPÀTIC
Per afectació del sistema nerviós perifèric
Lesió compressiva del nervi cubital al colze o medià al canell
Síndrome de Pancoast (infiltració tumoral del plexe cervical baix)
Neuritis isquèmica i/o Plexitis diabètica
Radiculopatia lumbosacra
Neuràlgia postherpètica
Neuràlgia trigeminal
Neuràlgia del occipital o de Arnold
Neuralgia del femorocutàni o meràlgia parestèsica
Polineuropatia dolorosa de fibra fina
Distròfia simpàtica-reflexa (dolor regional complex tipus I i II)
Dolor del membre fantasma per amputació
Per afectació del sistema nerviós perifèric
Lesió isquèmica talàmica (nucli pulvinar anterior)
Altres lesions corticals (ínsula, etc..)
Lesió traumàtica medul.lar
Siringomielia
Escleròsi múltiple

BIBLIOGRAFIA

1. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DLH, Bouhassira D, Cruccu G, Freeman R, Hansson P, Nurmikko T, Raja SN, Rice ASC, Serra J, Smith BH, Treede RD, Jensen TS. Neuropathic pain: an updated grading System for research and clinical practice Pain 2016; 157:1599-1606.
2. Treede RD, Jensen TS, Campdell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading System for clinical and research purposes. Neurology 2008; 70:1630-5.
3. IASP. Global year against neuropathic pain. 2015; Accesible en: http://www.iasp-pain.org/GlobalYear/NeuropathicPain?navItemNumber=580. Setembre 24, 2015.
4. Hucho T, Levine JD. Signaling pathways in sensitization: toward a nociceptor cell biology. Neuron 2007; 55(3):365-76.
5. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G and Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell 2009; 139(2): 267-84.
6. Peirs C, Seal RP. Neural circuits for pain: Recent advances and current views. Science 2016; 354(6312):578-84.
7. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. J Clin Invest 2010;120(11):3760-72.
8. Chiu IM, Barrett LB, Williams EK, Strochlic DE, Lee S, Weyer AD, Lou S, Bryman GS, Roberson DP, Ghasemlou N, Piccoli C, Ahat E, Wang V, Cobos EJ, Stucky CL, Ma Q, Liberles SD, Woolf CJ. Transcriptional profiling at whole population and single cell levels reveals somatosensory neuron molecular diversity. Elife 2014; 19:3.
9. Usoskin D, Furlan A, Islam S, Abdo H, Lönnerberg P, Lou D, Hjerling-Leffler J, Haeggström J, Kharchenko O, Kharchenko PV, Linnarsson S, Ernfors P. Unbiased classification of sensory neuron types by large-scale single-cell RNA sequencing. Nat Neurosci 2015; 18(1):145-53.
10. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors-noxious stimulus detectors. Neuron 2007; 55(3):353-64.
11. Rush AM, Dib-Hajj SD, Liu S, Cummins TR, Black JA & Waxman SG. A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 8245–50.
12. Huang J, Han C, Estacion M, Vasylyev D, Hoeijmakers JGJ, Gerrits MM, Tyrrell L, Lauria G, Faber CG, Dib-Hajj SD, Merkies ISJ, Waxman SGPROPANE Study Group. Gain-of-function mutations in sodium channel NaV1.9 in painful neuropathy. Brain 2014;137: 1627–42.
13. Abdulla FA, Smith PA. Axotomy- and autotomy-induced changes in Ca2+ and K+ channel currents of rat dorsal root ganglion neurons. Journal of Neurophysiology 2001; 85(2):644–58.
14. Yang E-K, Takimoto K, Hayashi Y, de Groat WC, Yoshimura N. Altered expression of potassium channel subunit mRNA and alpha-dendrotoxin sensitivity of potassium currents in rat dorsal root ganglion neurons after axotomy. Neuroscience 2004; 123(4):867–74.
15. Tan ZY, Donnelly DF, Lamotte RH. Effects of a chronic compression of the dorsal root ganglion on voltage-gated Na+ and K+ currents in cutaneous afferent neurons. Journal of Neurophysiology 2006; 95(2):1115–23.
16. Tsantoulas C, McMahon SB. Opening paths to novel analgesics: the role of potassium channels in chronic pain. Trends Neurosci 2014; 37(3):146-58.
17. Lafrenière RG, Cader MZ, Poulin JF, Andres-Enguix I, Simoneau M, Gupta N, Boisvert K, Lafrenière F, McLaughlan S, Dubé MP, Marcinkiewicz MM, Ramagopalan S, Ansorge O, Brais B, Sequeiros J, Pereira-Monteiro JM, Griffiths LR, Tucker SJ, Ebers G, Rouleau GA. A dominant-negative mutation in the TRESK potassium channel is linked to familial migraine with aura. Nat Med 2010; 16(10):1157-60.
18. Kremeyer B, Lopera F, Cox JJ, Momin A, Rugiero F, Marsh S, Woods CG, Jones NG, Paterson KJ, Fricker FR, Villegas A, Acosta N, Pineda-Trujillo NG, Ramírez JD, Zea J, Burley MW, Bedoya G, Bennett DL, Wood JN, Ruiz-Linares A. A gain-of-function mutation in TRPA1 causes familial episodic pain síndrome. Neuron 2010; 66(5):671-80.
19. Meyer RA, Campbell JN. Myelinated nociceptive afferents account for the hyperalgesia that follows a burn to the hand. Science 1981; 25; 213:1527-9.
20. LaMotte RH, Thalhammer JG, Torebjörk HE, Robinson CJ. Peripheral neural mechanisms of cutaneous hyperalgesia following mild injury by heat. J Neurosci 1982; 2:765-81.

BIBLIOGRAFIA

21. Schmelz M, Schmid R, Handwerker HO, Torebjörk HE. Encoding of burning pain from capsaicin-treated human skin in two categories of unmyelinated nerve fibres. Brain 2000; 123:560-71.
22. Johanek LM, Meyer RA, Friedman Rm, Greenquist KW, Shim B, Borzan J, Hartke T, LaMotte RH, Ringkamp M. A role for polymodal C-fiber afferents in nonhistaminergic itch. J Neurosci 2008; 28:7659-69.
23. Sommer C i Kress M. Recent findings on how proinflamatory citokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. Neurosci Lett 2004; 361:184-187.
24. Uçeyler N, Kafke W, Riediger N, He L, Necula G, Toyka KV, Sommer C. Elevated proinflamatory cytokine expression in affected skin in small fiber neuropathy. Neurology 2010; 74:1806-13.
25. Hou Q, Barr T, Gee L, Vickers J, Wymer J et al. Keratinocyte expression of calcitonin gene-related peptide B: Implications for neuropathic and inflammatory pain mechanisms. Pain 2011; 152:2036-51.
26. Castro-Lopes JM. Fisiopatología del dolor neuropático. En: J Serra. Tratado del dolor neuropático. Edición para Novartis Neuroscience. Ed. Panamericana, 2007;115-127.
27. Zhang JM, Li H, Brull SJ. Perfusion of the mechanically compresed lumbar ganglion with lidocaine reduces mechanical hyperalgesia and allodynia in the rat. J Neurophysiol 2000; 84:798-805.
28. Oaklander AL. The density of remaining nerve endins in human skin with and without postherpetic neuràlgia after shingles. Pain 2001; 92:139-45.
29. Serra J. Microneurografia en el dolor neuropatico. En: J Serra. Tratado del dolor neuropático. Edición para Novartis Neuroscience. Ed. Panamericana, 2007;115-127
30. Wall PD, Gutnik M. Properties of afferent nerve impulses originating from neuroma. Nature 1974; 248:740-3.
31. Serra J, Solà R, Quiles C, Casanova-Molla J, Pascual V, Bostock H, Valls-Solé J. C-nociceptors sensitized to cold in a patient with small-fiber neuropathy and cold allodynia. Pain 2009; 147:46-53.
32. Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY. Towards a theory of chronic pain. Pro Neurobiol 2009; 87:81-97.
33. Baron R, Hans G, Dickenson AH. Peripheral input and its importance for central sensitization. Ann Neurol 2013; 74:630-6.
34. Tracey I. Nociceptive processing in the human brain. Curr Opin Neurobiol 2005; 15:478-87.
35. Kucyi A, Davis KD. The dynamic pain connectome. Trends Neurosci 2015; 38:86-95.
36. Zhuo M. Cortical excitation and choronic pain. Trends Neurosci 2008; 31:199-207.
37. Bannister K, Patel R, Gonçalves L, Townson L, Dickenson AH. Diffuse noxious inhibitory controls and nerve injury: restoring an imbalance between descending monoamine inhibitions and facilitations. Pain 2015; 156:1803-11.
38. Wager TD, Rilling Jk, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson Rj, Kosslyn SM, Rose RM, Cohen JD. Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. Science 2004; 303:1162-7.
39. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden Rn, Parrish TB, Gitelman Dr. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. J Neurosci 2004; 24:10410-10415.
40. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H. Comparison of pain síndromes associated with nervous or somàtic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 2005; 114:29-36.
41. Freynhagen R, Baron R, Gockel U. PainDETECT: new screening questionaire to identify neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin 2006; 22:1911-20.
42. Magrinelli F, Zanette G, Tamburin T. Neuropathic pain: diagnosis and treatment. Pract Neurol 2013; 13:292-307.
43. Casanova-Molla J, Grau-Junyent JM, Morales M, Valls-Solé J. On the relationship between nociceptive evoked potentials and intraepidermal nerve fiber density in painful sensoty polyneuropathies. Pain 2011; 152:410-8.
44. Petersen KK, Graven-Nielsen T, Simonse O, Laursen MB, Arendt-Nielsen L. Preoperative pain mechanisms assessed by cuff algometry are associated with chronic postoperative pain relief after total knee replacement. Pain 2016; 157:1400-6.
45. González-Barboteo J, Porta-Sales J, Trelis-Navarro J, Gómez-Batiste X. Manual de rotación de opioides en el paciente oncológico. 1ª edición. 2013. Institut Català d'Oncologia. Grünenthal Pharma S.A.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

ESCLEROSI MÚLTIPLE I NEUROIMMUNOLOGIA

▶ **ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis.** *N Engl J Med.* 2017 Jan 19;376(3):209-220. doi: 10.1056/NEJMoa1606468. PubMed PMID: 28002688.

Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, de Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Garren H, Mairon N, Chin P, Wolinsky JS

RESUM

ANTECEDENTS

El creixent coneixement de la immunopatogènia de l'esclerosi múltiple suggereix que depleccionar els limfòcits B podria ser un tractament útil. En aquest estudi s'ha avaluat l'ocrelizumab (un anticòs humanitzat que deplecciona selectivament el limfòcits B CD20+) a l'esclerosi múltiple primàriament progressiva.

MÈTODES

En aquest assaig clínic fase 3 es van assignar de forma aleatòria 732 pacients en una raó 2:1 a ocrelizumab intravenós 600mg o placebo cada 24 setmanes drant al menys 120 setmanes fins que un nombre especificat a priori d'events de progressió de la discapacitat haguessin succeït. La variable principal de resposta fou el percentatge de pacients amb progressió de la discapacitat confirmada a les 12 setmanes en una anàlisi temps-a-esdeveniment.

RESULTATS

El percentatge de pacients amb progressió de la discapacitat a les 12 setmanes fou del 32,9% al grup actiu vs. 39.3% al grup placebo (hazard ratio= 0,76; interval de confiança del 95%= 0.59-0.98; P=0.03). A les 24 setmanes aquests percentatges foren de 29,6% vs. 35,7% respectivamente (hazard ratio= 0.75; interval de confiança del 95%= 0.58-0.98; P=0.04). A la setmana 120 el rendiment al test cronometrat de la marxa de 25 peus empitjorà en un 38,9% vs. 55,1% respectivamente (P= 0.04), el nombre de lesions cerebrals a la ressonància magnètica en seqüència T2 es reduí en un 3,4% i augmentà en un 7,4% respectivament (P< 0,001), i el percentatge de pèrdua de volum cerebral fou del 0,90% vs. 1,09% respectivament (P= 0.02). No hi hagué una diferència significativa en el canvi a la puntuació del component fisic del qüestionari de salut breu de 36 ítems. Les reaccions relacionades amb la infusió, les infeccions respiratòries i l'herpes oral foren més freqüents al grup actiu que al placebo. Hi hagué un 2,3% de neoplàsies al grup actiu vs. un 0.8% al grup placebo. No hi hagueren diferències estadísticament significatives en els events adversos greus i les infeccions greus.

CONCLUSIONS

Ocrelizumab s'associà a una progressió clínica i per ressonància magnètica inferior en pacients amb esclerosi múltiple primàriament progressiva comparat amb el placebo. Caldrà una avaluació prolongada per a determinar l'eficàcia i seguretat a llarg terme del fàrmac. [Assaig clínic finançat per F. Hoffmann-La Roche; ORATORIO ClinicalTrials.gov number, NCT01194570]

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

ESCLEROSI MÚLTIPLE I NEUROIMMUNOLOGIA

- **OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis.** *N Engl J Med.* 2017 Jan 19;376(3):221-234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277. PubMed PMID: 28002679.

  Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Wolinsky JS, Arnold DL, Klingelschmitt G, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Chin P, Mairon N, Garren H, Kappos L

- **The state of multiple sclerosis: current insight into the patient/health care provider relationship, treatment challenges, and satisfaction.** *Patient Prefer Adherence.* 2016 Dec 22;11:33-45. doi:10.2147/PPA.S115090.

  Tintoré M, Alexander M, Costello K, Duddy M, Jones DE, Law N, O'Neill G, Uccelli A, Weissert R, Wray S.

- **Measurement of Cortical Thickness and Volume of Subcortical Structures in Multiple Sclerosis: Agreement between 2D Spin-Echo and 3D MPRAGE T1-Weighted Images.** *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016 Nov 24. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27884876.

  Vidal-Jordana A, Pareto D, Sastre-Garriga J, Auger C, Ciampi E, Montalban X, Rovira A. Marti MJ

- **Symptom tracking: from clinically isolated syndrome to advanced multiple sclerosis.** *Neurodegener Dis Manag.* 2016 Dec;6(6s):27-29. PubMed PMID:27874490.

  Tintoré M.

- **Hippocampal and Deep Gray Matter Nuclei Atrophy Is Relevant for Explaining Cognitive Impairment in MS: A Multicenter Study.** *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017 Jan;38(1):18-24. doi: 10.3174/ajnr.A4952.

  Damjanovic D, Valsasina P, Rocca MA, Stromillo ML, Gallo A, Enzinger C, Hulst HE, Rovira A, Muhlert N, De Stefano N, Bisecco A, Fazekas F, Arévalo MJ, Yousry TA, Filippi M.

- **Treatment decisions in multiple sclerosis - insights from real-world observational studies.** *Nat Rev Neurol.* 2017 Jan 13. doi:10.1038/nrneurol.2016.188.

  Trojano M, Tintore M, Montalban X, Hillert J, Kalincik T, Iaffaldano P, Spelman T, Sormani MP, Butzkueven H.

- **miRNAs in cerebrospinal fluid identify patients with MS and specifically those with lipid-specific oligoclonal IgM bands.** *Mult Scler.* 2017 Jan1:1352458516684213. doi: 10.1177/1352458516684213.

  Quintana E, Ortega FJ, Robles-Cedeño R, Villar ML, Buxó M, Mercader JM, Alvarez-Cermeño JC, Pueyo N, Perkal H, Fernández-Real JM, Ramió-Torrentà L.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

ESCLEROSI MÚLTIPLE I NEUROIMMUNOLOGIA

- **Do we need to measure specific antibodies in patients with limbic encephalitis?** *Neurology.* 2017 Jan 6. pii:10.1212/WNL.0000000000003592. doi: 10.1212/WNL.0000000000003592.

  Dalmau J, Vincent A.

- **NMDA receptor encephalitis and other antibody-mediated disorders of the synapse: The 2016 Cotzias Lecture.** *Neurology.* 2016 Dec 6;87(23):2471-2482.

  Dalmau J.

- **Comparing outcomes from clinical studies of oral disease-modifying therapies (dimethyl fumarate, fingolimod, and teriflunomide) in relapsing MS: Assessing absolute differences using a number needed to treat analysis.** *Mult Scler Relat Disord.* 2016 Nov;10:204-212.

  Freedman MS, Montalban X, Miller AE, Dive-Pouletty C, Hass S, Thangavelu K, Leist TP

- **Impairment of decision-making in multiple sclerosis: A neuroeconomic approach.** *Mult Scler.* 2016 Nov 30. pii: 1352458516682103. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27903935.

  Sepúlveda M, Fernández-Diez B, Martínez-Lapiscina EH, Llufriu S, Sola-Valls N, Zubizarreta I, Blanco Y, Saiz A, Levy D, Glimcher P, Villoslada P.

- **Measurement of Cortical Thickness and Volume of Subcortical Structures in Multiple Sclerosis: Agreement between 2D Spin-Echo and 3D MPRAGE T1-Weighted Images.** *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016 Nov 24. [Epub ahead of print] PubMed PMID:27884876.

  Vidal-Jordana A, Pareto D, Sastre-Garriga J, Auger C, Ciampi E, Montalban X, Rovira A.

PATOLOGIA VASCULAR CEREBRAL

- **Rehabilitation Profiles of Older Adult Stroke Survivors Admitted to Intermediate Care Units: A Multi-Centre Study.** *PLoS One.* 2016 Nov 9;11(11):e0166304. doi: 10.1371/journal.pone.0166304. PubMed PMID: 27829011.

  Pérez LM, Inzitari M, Quinn TJ, Montaner J, Gavaldà R, Duarte E, Coll-Planas L, Cerdà M, Santaeugenia S, Closa C, Gallofré M.

- **Prehospital Scales to Identify Patients With Large Vessel Occlusion: It Is Time for Action.** *Stroke.* 2016 Nov;47(11):2877-2878. PubMed PMID: 27758947.

  Pérez de la Ossa N, Ribó M, Jiménez X, Abilleira S.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

PATOLOGIA VASCULAR CEREBRAL

- **Combined Intravenous Thrombolysis and Thrombectomy vs Thrombectomy Alone for Acute Ischemic Stroke: A Pooled Analysis of the SWIFT and STAR Studies.** *JAMA Neurol.* 2017 Jan 9. doi:10.1001/jamaneurol.2016.5374.

  Coutinho JM, Liebeskind DS, Slater LA, Nogueira RG, Clark W, Dávalos A, Bonafé A, Jahan R, Fischer U, Gralla J, Saver JL, Pereira VM.

- **Brain metabolic pattern analysis using a magnetic resonance spectra classification software in experimental stroke.** *BMC Neurosci.* 2017 Jan 13;18(1):13. doi: 10.1186/s12868-016-0328-x.

  Jiménez-Xarrié E, Davila M, Candiota AP, Delgado-Mederos R, Ortega-Martorell S, Julià-Sapé M, Arús C, Martí-Fàbregas J.

- **Outcomes After Direct Thrombectomy or Combined Intravenous and Endovascular Treatment Are Not Different.** *Stroke.* 2017 Jan 6. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015857.

  Abilleira S, Ribera A, Cardona P, Rubiera M, López-Cancio E, Amaro S, Rodríguez-Campello A, Camps-Renom P, Cánovas D, de Miquel MA, Tomasello A, Remollo S, López-Rueda A, Vivas E, Perendreu J, Gallofré M; Catalan Stroke Code and Reperfusion Consortium

- **Sex-related differences in abdominal obesity impact on ischemic stroke risk.** *Eur J Neurol.* 2016 Dec 29. doi:10.1111/ene.13216.

  Rodríguez-Campello A, Jiménez-Conde J, Ois Á, Cuadrado-Godia E, Giralt-Steinhauer E, Vivanco RM, Soriano-Tárraga C, Subirana I, Muñoz D, Gómez-González A, Puig-Pijoan A, Roquer J.

- **Endovascular treatment improves cognition after stroke: A secondary analysis of REVASCAT trial.** *Neurology.* 2017 Jan 17;88(3):245-251. doi:10.1212/WNL.0000000000003517.

  López-Cancio E, Jovin TG, Cobo E, Cerdá N, Jiménez M, Gomis M, Hernández-Pérez M, Cáceres C, Cardona P, Lara B, Renú A, Llull L, Boned S, Muchada M, Dávalos A.

- **Ticagrelor in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack in Asian Patients: From the SOCRATES Trial (Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated With Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes).** *Stroke.* 2017 Jan;48(1):167-173.

  Wang Y, Minematsu K, Wong KS, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, Held P, Jonasson J, Molina CA, Johnston SC; SOCRATES Steering Committee and Investigators

- **Frequency and outcome of total anterior circulation strokes without intracranial large-vessel occlusion.** *Eur J Neurol.* 2017 Jan;24(1):11-17.

  Giralt-Steinhauer E, Ois A, Abilleira S, Urra X, Cardona-Portela P, Gomis M, Castellanos M, Molina C, Martí-Fàbregas J, Pellisé A, Cànovas D, Gómez-Choco M, Kuprinski J, Cocho D, Roquer J; Cat-SCR Consortium.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

PATOLOGIA VASCULAR CEREBRAL

- **Combination of Thrombolysis and Statins in Acute Stroke Is Safe: Results of the STARS Randomized Trial (Stroke Treatment With Acute Reperfusion and Simvastatin).** *Stroke.* 2016Nov;47(11):2870-2873.

  Montaner J, Bustamante A, García-Matas S, Martínez-Zabaleta M, Jiménez C, de la Torre J, Rubio FR, Segura T, Masjuán J, Cánovas D, Freijo M, Delgado-Mederos R, Tejada J, Lago A, Bravo Y, Corbeto N, Giralt D, Vives-Pastor B, de Arce A, Moniche F, Delgado P, Ribó M; STARS Investigators. Consortium.

ALZHEIMER I ALTRES DEMÈNCIES

- **Consequences of Anosognosia on the Cost of Caregivers' Care in Alzheimer's Disease.** *J Alzheimers Dis.* 2016 Oct 18;54(4):1551-1560. PubMed PMID: 27636844.

  Turró-Garriga O, Garre-Olmo J, Reñé-Ramírez R, Calvó-Perxas L, Gascón-Bayarri J, Conde-Sala JL.

- **Reelin Expression in Creutzfeldt-Jakob Disease and Experimental Models of Transmissible Spongiform Encephalopathies.** *Mol Neurobiol.* 2016 Oct 10. PubMed PMID: 27726110.

  Mata A, Urrea L, Vilches S, Llorens F, Thüne K, Espinosa JC, Andréoletti O, Sevillano AM, Torres JM, Requena JR, Zerr I, Ferrer I, Gavín R, Del Río JA.

- **Fatal familial insomnia: mitochondrial and protein synthesis machinery decline in the mediodorsal thalamus.** *Brain Pathol.* 2017 Jan;27(1):95-106. doi:10.1111/bpa.12408. PubMed PMID: 27338255.

  Frau-Méndez MA, Fernández-Vega I, Ansoleaga B, Blanco Tech R, Carmona Tech M, Antonio Del Rio J, Zerr I, Llorens F, José Zarranz J, Ferrer I.

- **Cerebrospinal fluid mitochondrial DNA in the Alzheimer's disease continuum.** *Neurobiol Aging.* 2016 Dec 22. pii: S0197-4580(16)30315-3. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2016.12.009.

  Cervera-Carles L, Alcolea D, Estanga A, Ecay-Torres M, Izagirre A, Clerigué M, García-Sebastián M, Villanúa J, Escalas C, Blesa R, Martínez-Lage P, Lleó A, Fortea J, Clarimón J.

- **Common Variant in the MC1R Gene (p.V92M) is associated with Alzheimer's Disease Risk.** *J Alzheimers Dis.* 2017 Dec 3. doi:10.3233/JAD-161113.

  Tell-Marti G, Puig-Butille JA, Potrony M, Plana E, Badenas C, Antonell A, Sanchez-Valle R, Molinuevo JL, Lleó A, Alcolea D, Fortea J, Fernandez-Santiago R, Clarimón J, Lladó A, Puig S. A

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

ALZHEIMER I ALTRES DEMÈNCIES

- **Improved Cerebrospinal Fluid-Based Discrimination between Alzheimer's Disease Patients and Controls after Correction for Ventricular Volumes.** *J Alzheimers Dis.* 2017 Dec 3. doi: 10.3233/JAD-160668.

  van Waalwijk van Doorn LJ, Gispert JD, Kuiperij HB, Claassen JA, Arighi A, Baldeiras I, Blennow K, Bozzali M, Castelo-Branco M, Cavedo E, Emek-Savaş DD, Eren E, Eusebi P, Farotti L, Fenoglio C, Ormaechea JF, Freund-Levi Y, Frisoni GB, Galimberti D, Genc S, Greco V, Hampel H, Herukka SK, Liu Y, Lladó A, Lleó A, Nobili FM, Oguz KK, Parnetti L, Pereira J, Picco A, Pikkarainen M, de Oliveira CR, Saka E, Salvadori N, Sanchez-Valle R, Santana I, Scarpini E, Scheltens P, Soininen H, Tarducci R, Teunissen C, Tsolaki M, Urbani A, Martinez EV, Visser PJ, Wallin AK, Yener G, Molinuevo JL, Meulenbroek O, Verbeek MM.

- **Efficacy and Safety of Plasma Exchange with 5% Albumin to Modify Cerebrospinal Fluid and Plasma Amyloid-β Concentrations and Cognition Outcomes in Alzheimer's Disease Patients: A Multicenter, Randomized, Controlled Clinical Trial.** *J Alzheimers Dis.* 2017;56(1):129-143.

  Boada M, Anaya F, Ortiz P, Olazarán J, Shua-Haim JR, Obisesan TO, Hernández I, Muñoz J, Buendia M, Alegret M, Lafuente A, Tárraga L, Núñez L, Torres M, Grifols JR, Ferrer I, Lopez OL, Páez A.

- **Altered Blood Gene Expression of Tumor-Related Genes (PRKCB, BECN1, and CDKN2A) in Alzheimer's Disease.** *Mol Neurobiol.* 2016 Nov;53(9):5902-5911.

  Antonell A, Lladó A, Sánchez-Valle R, Sanfeliu C, Casserras T, Rami L, Muñoz-García C, Dangla-Valls A, Balasa M, Boya P, Kalko SG, Molinuevo JL.

- **Effect Size Analyses of Souvenaid in Patients with Alzheimer's Disease.** *J Alzheimers Dis.* 2017;55(3):1131-1139.

  Cummings J, Scheltens P, McKeith I, Blesa R, Harrison JE, Bertolucci PH, Rockwood K, Wilkinson D, Wijker W, Bennett DA, Shah RC.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

PARKINSON I TRASTORNS DEL MOVIMENT

- **Analysis of C9orf72 repeat expansions in a large international cohort of dementia with Lewy bodies.** *Neurobiol Aging.* 2017 Jan;49:214.e13-214.e15. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.023.

  Kun-Rodrigues C, Ross OA, Orme T, Shepherd C, Parkkinen L, Darwent L, Hernandez D, Ansorge O, Clark LN, Honig LS, Marder K, Lemstra A, Scheltens P, van der Flier W, Louwersheimer E, Holstege H, Rogaeva E, St George-Hyslop P, Londos E, Zetterberg H, Barber I, Braae A, Brown K, Morgan K, Maetzler W, Berg D, Troakes C, Al-Sarraj S, Lashley T, Holton J, Compta Y, Van Deerlin V, Trojanowski JQ, Serrano GE, Beach TG, Clarimon J, Lleó A, Morenas-Rodríguez E, Lesage S, Galasko D, Masliah E, Santana I, Diez M, Pastor P, Tienari PJ, Myllykangas L, Oinas M, Revesz T, Lees A, Boeve BF, Petersen RC, Ferman TJ, Escott-Price V, Graff-Radford N, Cairns NJ, Morris JC, Stone DJ, Pickering-Brown S, Mann D, Dickson DW, Halliday GM, Singleton A, Guerreiro R, Bras J.

- **Nigral and striatal connectivity alterations in asymptomatic LRRK2 mutation carriers: A magnetic resonance imaging study.** *Mov Disord.* 2016 Dec;31(12):1820-1828. doi: 10.1002/mds.26799.

  Vilas D, Segura B, Baggio HC, Pont-Sunyer C, Compta Y, Valldeoriola F, José Martí M, Quintana M, Bayés A, Hernández-Vara J, Calopa M, Aguilar M, Junqué C, Tolosa E; and the Barcelona LRRK2 Study Group.

- **Important but not Enough - Information about HD Related Topics and Peer and Professional Support for Young Adults from HD Families.** *J Huntingtons Dis.* 2016 Dec 15;5(4):379-387.

  Braisch U, Martinez-Horta S, MacDonald M, Orth M.

- **Assessment of Safety and Efficacy of Safinamide as a Levodopa Adjunct in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial.** *JAMA Neurol.* 2016 Dec 12. doi:10.1001/jamaneurol.2016.4467.

  Schapira AH, Fox SH, Hauser RA, Jankovic J, Jost WH, Kenney C, Kulisevsky J, Pahwa R, Poewe W, Anand R.

- **Targeting of the subthalamic nucleus for deep brain stimulation: a survey among Parkinson's disease specialists.** *World Neurosurg.* 2016 Nov 9. pii: S1878-8750(16)31156-1. doi: 10.1016/j.wneu.2016.11.012.

  Hamel W, Köppen JA, Alesch F, Antonini A, Barcia JA, Bergman H, Chabardes S, Contarino MF, Cornu P, Demmel W, Deuschl G, Fasano A, Kühn AA, Limousin P, McIntyre CC, Mehdorn HM, Pilleri M, Pollak P, Rodríguez-Oroz MC, Rumià J, Samuel M, Timmermann L, Valldeoriola F, Vesper J, Visser-Vandewalle V, Volkmann J, Lozano AM

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

PARKINSON I TRASTORNS DEL MOVIMENT

- **Genome-wide association study in essential tremor identifies three new loci.** *Brain.* 2016 Dec;139(Pt 12):3163-3169.

  Müller SH, Girard SL, Hopfner F, Merner ND, Bourassa CV, Lorenz D, Clark LN, Tittmann L, Soto-Ortolaza AI, Klebe S, Hallett M, Schneider SA, Hodgkinson CA, Lieb W, Wszolek ZK, Pendziwiat M, Lorenzo-Betancor O, Poewe W, Ortega-Cubero S, Seppi K, Rajput A, Hussl A, Rajput AH, Berg D, Dion PA, Wurster I, Shulman JM, Srulijes K, Haubenberger D, Pastor P, Vilariño-Güell C, Postuma RB, Bernard G, Ladwig KH, Dupré N, Jankovic J, Strauch K, Panisset M, Winkelmann J, Testa CM, Reischl E, Zeuner KE, Ross OA, Arzberger T, Chouinard S, Deuschl G, Louis ED, Kuhlenbäumer G, Rouleau GA

- **Cross-sectional and longitudinal associations of motor fluctuations and non-motor predominance with cerebrospinal τ and Aβ as well as dementia-risk in Parkinson's disease.** *J Neurol Sci.* 2017 Feb 15;373:223-229.

  Modreanu R, Cerquera SC, Martí MJ, Ríos J, Sánchez-Gómez A, Cámara A, Fernández M, Compta Y

- **Lack of evidence for a role of genetic variation in TMEM230 in the risk for Parkinson's disease in the Caucasian population.** *Neurobiol Aging.* 2017 Feb;50:167.e11-167.e13.

  Giri A, Mok KY, Jansen I, Sharma M, Tesson C, Mangone G, Lesage S, Bras JM, Shulman JM, Sheerin UM; International Parkinson's Disease Consortium (IPDGC)., Díez-Fairen M, Pastor P, Martí MJ, Ezquerra M, Tolosa E, Correia-Guedes L, Ferreira J, Amin N, van Duijn CM, van Rooij J, Uitterlinden AG, Kraaij R, Nalls M, Simón-Sánchez J

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

EPILÈPSIA

- **Epileptic features and survival in glioblastomas presenting with seizures.** *Epilepsy Res.* 2016 Dec 26;130:1-6. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.12.013.

  Toledo M, Sarria-Estrada S, Quintana M, Maldonado X, Martinez-Ricarte F, Rodon J, Auger C, Aizpurua M, Salas-Puig J, Santamarina E, Martinez-Saez E

- **Effect of adjunctive perampanel on the quality of sleep and daytime somnolence in patients with epilepsy.** *Epilepsy Behav Case Rep.* 2016 Oct 21;7:13-15. doi: 10.1016/j.ebcr.2016.10.002.

  González-Cuevas M, Romero O, Toledo M, Quintana M, Cambrodí R, Santamarina E, Jurado MJ, Ferrer A, Salas-Puig X

- **Epilepsy surgery in drug resistant temporal lobe epilepsy associated with neuronal antibodies.** *Epilepsy Res.* 2016 Dec15;129:101-105. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.12.010.

  Carreño M, Bien CG, Asadi-Pooya AA, Sperling M, Marusic P, Elisak M, Pimentel J, Wehner T, Mohanraj R, Uranga J, Gómez-Ibáñez A, Villanueva V, Gil F, Donaire A, Bargalló N, Rumià J, Roldán P, Setoain X, Pintor L, Boget T, Bailles E, Falip M, Aparicio J, Dalmau J, Graus F

- **People with epilepsy receive more statins than the general population but have no higher cardiovascular risk: results from a cross-sectional study.** *Eur J Neurol.* 2016 Dec 21. doi: 10.1111/ene.13222.

  Vivanco-Hidalgo RM, Elosua R, Gómez González A, Moreira A, Díez L, Grau M, Degano IR, Roquer J

- **Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial.** *Lancet Neurol.* 2017 Jan;16(1):43-54.

  Baulac M, Rosenow F, Toledo M, Terada K, Li T, De Backer M, Werhahn KJ, Brock M

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

SISTEMA NERVIÓS PERIFÈRIC

- **Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles.** *Pain.* 2017 Feb;158(2):261-272.

  Baron R, Maier C, Attal N, Binder A, Bouhassira D, Cruccu G, Finnerup NB, Haanpää M, Hansson P, Hüllemann P, Jensen TS, Freynhagen R, Kennedy JD, Magerl W, Mainka T, Reimer M, Rice AS, Segerdahl M, Serra J, Sindrup S, Sommer C, Tölle T, Vollert J, Treede RD

- **Double peak sensory nerve action potentials to single stimuli in nerve conduction studies.** *Muscle Nerve.* 2016 Nov 22. doi:10.1002/mus.25486. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 27874195.

  Leote J, Pereira P, Valls-Sole J.

GESTIÓ DE LA INNOVACIÓ FARMACOLÒGICA A CATALUNYA

Antoni Vallano[1,2] , Manel Fontanet[1,3], Josep Maria Guiu[1], Mercè Obach[1]

[1]Àrea del Medicament del Servei Català de la Salut
[2]Unitat docent campus Bellvitge. Universitat de Barcelona
[3]Unitat docent Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona

La gestió de la innovació farmacològica és un repte del sistema sanitari

El mercat farmacèutic és dinàmic, i constantment es comercialitzen nous medicaments que poden tenir un impacte rellevant en el sistema sanitari tant en termes de millora per a la salut dels pacients com en termes econòmics[1].Tal i com queda recollit en el Pla de Salut de Catalunya 2016-2020, un dels objectius a assolir per a 2020 és garantir l'accés als nous medicaments d'acord amb les necessitats de la població en un entorn financerament sostenible[2]. Tanmateix, cal tenir en consideració, però, tot un seguit de diversos factors que s'han produït en els darrers anys, i que tenen una gran influència en el procés d'incorporació de les innovacions terapèutiques[1]. En aquest sentit, l'envelliment progressiu de la població associada amb comorbiditat, la cronificació de moltes malalties amb un canvi d'un model basat en el pacient agut a un model basat en el pacient crònic i que comporta l'ús de tractaments crònics, la crisi econòmica, l'aparició continua de tractaments farmacològics amb un elevat impacte econòmic, la dificultat d'establir el valor afegit dels nous tractaments, i el paper cada cop més actiu dels diferents agents d'interès com la indústria farmacèutica, les societats científiques, les associacions de pacients, els pacients experts, i els medis de comunicació, suposen un repte important que els sistema sanitari ha d'afrontar també per a garantir una adequada accessibilitat als medicaments.

La gestió de la incorporació de la innovació terapèutica, com els medicaments, a les prestacions que garanteix un sistema de salut és un procés complex que ha d'integrar l'avaluació del valor real afegit que aporten els medicaments, la garantia d'equitat en l'accés dels pacients, les estratègies de finançament, la sostenibilitat econòmica del sistema, i l'avaluació de l'ús dels medicaments i dels seus resultats en salut a la pràctica[1,3].

L'Àrea del Medicament del Servei Català de la Salut (CatSalut), entitat pública adscrita al Departament de Salut encarregada del sistema de prestacions sanitàries públiques com les prestacions farmacèutiques, va iniciar a l'any 2010 el desenvolupament del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica. Aquest Programa d'Harmonització té com a finalitat assegurar l'equitat de l'accés als medicaments en l'àmbit del Sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT), millorar l'efectivitat i l'eficiència de la utilització de tractaments farmacològics i realitzar un seguiment dels resultats en salut aconseguits amb l'ús de medicaments[4]. Pel que fa a la gestió de la incorporació dels nous medicaments, el Programa d'Harmonització desenvolupa fonamentalment tres activitats:

1. L'avaluació del valor terapèutic afegit que aporten els medicaments. Per establir el valor clínic dels medicaments es segueixen criteris d'eficàcia, seguretat i eficiència, i d'acord a aquesta avaluació, si s'escau, s'estableix el perfil de pacients candidats a beneficiar-se del tractament.

2. La fixació de les condicions d'accés i finançament dels medicaments a càrrec del Servei Català de la Salut. Per mitjà de l'avaluació farmacoeconòmica i l'anàlisi de l'impacte pressupostari dels medicaments es cerquen les possibles fórmules de finançament més adients en cada cas per tal d'afavorir la sostenibilitat econòmica del sistema sanitari, tot garantint l'equitat d'accés per part dels pacients.

3. L'avaluació dels resultats en salut proporcionats pels tractaments farmacològics. El seguiment de la utilització dels medicaments avaluats pel

Programa d'Harmonització a la pràctica clínica es realitza per mitjà del Registre de Pacients i Tractaments del CatSalut (RPT), on s'avaluen els resultats en salut observats a la pràctica clínica i s'analitza l'adherència a les recomanacions realitzades pel Programa.

En relació al seu àmbit avaluador, el Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica avalua medicaments tant de l'àmbit de l'atenció primària i comunitària, i especialitzada, com medicaments de l'àmbit hospitalari que són de dispensació ambulatòria (MHDA). El funcionament del Programa d'Harmonització es desenvolupa en dues fases diferenciades. En una primera fase, les comissions tècniques interdisciplinàries, amb participació d'experts clínics en diferents àrees terapèutiques, avaluen el valor afegit que poden aportar els medicaments i estableixen propostes d'harmonització i posicionament terapèutic, amb criteris d'ús, de seguiment, de retirada, i indicadors de resultats en salut a monitoritzar[5]. En una segona fase, una comissió executiva interdisciplinària, amb participació dels representats de les entitats proveïdores de serveis sanitaris entre altres, avalua les propostes de les comissions tècniques junt amb l'anàlisi econòmic i d'impacte pressupostari, i decideix les condicions d'ús mitjançant l'aprovació dels protocols d'harmonització, de les variables de monitoratge i registre, i de les condicions de finançament. Finalment, el CatSalut publica i fa difusió del dictamen sobre el protocol d'harmonització, pautes i acords establerts, i fa la implementació de l'accés al Registre de Pacients i Tractaments (RPT) per fer el monitoratge d'ús, i dels resultats en salut a la pràctica[5]. Cal destacar que en els darrers anys el Programa d'Harmonització ha treballat per la inclusió de la figura del representant de pacients en el si dels comitès per tal d'incorporar la seva veu i visió en els procediments d'avaluació de medicaments. En aquest sentit, actualment diversos comitès, tant tècnics com decisors, tenen com a membres de ple dret representant de pacients.

Pel que fa al resultat dels procediments d'avaluació, el dictamen dels medicaments avaluats de l'àmbit hospitalari pot posicionar l'ús del medicament en tres categories diferenciades: 1) medicaments d'ús per a un grup de pacients concret d'acord a criteris clínics fixats pel programa d'harmonització; 2) medicaments d'autorització individualitzada cas a cas per part d'un grup d'experts clínics creat ad hoc; 3) i medicaments d'ús excepcional[5]. El dictamen dels medicaments de l'àmbit de l'atenció primària i comunitària, pot establir que l'ús en general sigui adequat per atenció primària; que només sigui adequat en certes condicions clíniques o restringit a determinats criteris clínics; que hi hagi altres alternatives terapèutiques que són més adequades; o per últim, que la informació comparativa amb les alternatives sigui insuficient[6].

En alguns casos la incorporació de la innovació farmacològica pot suposar un elevat grau d'incertesa clínica i del retorn de la inversió en salut, on sovint els mecanismes tradicionals de finançament utilitzats no són els més adequats per permetre l'accés a la innovació en un entorn de sostenibilitat econòmica. En aquestes situacions el CatSalut i les indústries farmacèutiques han iniciat experiències d'acords de risc compartit amb finançament de medicaments basats en esquemes de pagament per resultats[7]. Els acords de risc compartit són estratègies de contractació i finançament en el que les dues parts acorden compartir riscos associats a l'obtenció d'uns resultats definits per les dues parts, com el cas dels medicaments que tenen costos molt elevats i hi ha incertesa dels seus resultats a la pràctica clínica. No obstant això, el seu interès i benefici potencial dependrà de les característiques dels medicaments, del cost del funcionament dels acords, i de la voluntat i capacitat de les parts implicades per establir i gestionar l'acord[7]. El comitè tècnic d'esquemes de pagament basats en resultats i acords de risc compartit, és una comissió que assessora i fa propostes relacionades amb la vinculació del finançament de les innovacions farmacològiques a resultats en salut específics.

En el cas dels medicaments hospitalaris de dispensació ambulatòria, i els tractaments d'alta complexitat, actualment s'està implementant a Catalunya el Registre de Pacients i Tractaments (RPT) que inclou informació dels pacients tractats i permet mesurar els resultats en salut mitjançant la recollida sistemàtica de dades en condicions de pràctica clínica habitual[5,8]. Les dades del registre s'utilitzen per a retroalimentar el sistema d'informació i millorar els estàndards de qualitat i eficiència de les prestacions farmacèutiques[8]. Els dictàmens en cas dels medicaments de l'àmbit de l'atenció primària i comunitària, s'utilitzen per elaborar l'Índex de Qualitat de Prescripció Farmacèutica (IQF) que és una eina de gestió que s'utilitza per avaluar de manera quantitativa i qualitativa la prescripció farmacològica a l'àmbit de l'atenció primària i comunitària[9,10]. L'objectiu final de l'IQF és garantir que els nous medicaments que s'incorporin a la pràctica mèdica aportin una milloria real en l'atenció terapèutica enfront de les alternatives

existents i des d'una perspectiva poblacional, afavorir l'ús dels fàrmacs més eficaços, segurs i eficients i reduir la variabilitat en l'abordatge de les patologies més prevalents[9,10].

Avaluació de medicaments de l'àrea terapèutica neurològica

El Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica ha avaluat i emès un dictamen en un total 213 medicaments. Les àrees en les que s'han avaluat més medicaments han estat les d'oncohematologia (80; 37,6%), de malalties metabòliques (30; 14,1%) sobre tot a expenses de medicaments orfes, de malalties inflamatòries (23; 10,8%), de malalties infeccioses (20; 9,4%), i de malalties respiratòries (20; 9,4%). A la taula 1 es presenten els medicaments de l'àrea neurològica que han estat avaluats pel Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica. A l'àrea de la neurologia, l'avaluació de les innovacions farmacològiques s'ha centrat en el tractament de l'esclerosi múltiple recidivant i remitent, amb l'aparició d'alentuzumab, dimetilfumarat, peginterferó 1a, i teriflunomida, i el seu posicionament en l'abordatge terapèutic d'aquesta malaltia front als medicaments ja disponibles com acetat de glatiràmer, fingolimod, interferó beta 1a i beta 1b, i natalizumab. Per altra banda, davant de la rellevància del maneig farmacològic de diverses malalties cròniques prioritzades, el programa també ha impulsat l'elaboració d'unes pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia d'Alzheimer que han estat fetes a partir de guies de pràctica clínica, i documents de referència prioritzats, i d'acord amb el consens d'un grup d'experts clínics constituït per aquest fi[11]. Actualment, hi ha en fase d'investigació diversos nous fàrmacs experimentals per al tractament de la demència (verubecestat, solanezumab, gantenerumab, aducanumab, azeliragon i altres), i s'espera que alguns d'aquests puguin ser comercialitzades en els propers anys[12]. Aleshores, caldrà gestionar l'avaluació dels nous medicaments comercialitzats i trobar les estratègies més idònies per garantir l'accés als tractaments que aportin un valor afegit amb el màxim aprofitament dels recursos i mantenint la sostenibilitat del sistema sanitari públic.

Conclusió

El Pla de Salut té com objectiu garantir l'accés als nous medicaments que són veritables innovacions terapèutiques, però la gestió de la incorporació de les innovacions farmacològiques ha de tenir en compte l'avaluació del valor real afegit que aporten els medicaments, la garantia d'equitat d'accés dels pacients, les possibles fórmules de finançament que permetin la sostenibilitat econòmica del sistema, i l'avaluació de l'ús dels medicaments i dels seus resultats en salut a la pràctica. A Catalunya, l'Àrea del Medicament del Servei Català de la Salut ha desenvolupat el Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica que gestiona la incorporació de les innovacions farmacològiques i té com a finalitat assegurar l'equitat de l'accés als medicaments en l'àmbit del Sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT), i millorar l'efectivitat i eficiència del tractament farmacològic d'acord a la disponibilitat de recursos. El procés d'incorporació de les innovacions farmacològiques és complex i ha d'integrar l'avaluació del valor afegit segons criteris d'eficàcia, seguretat i eficiència, la fixació de les condicions d'accés i de les estratègies de finançament, i el seguiment de la seva utilització, amb el monitoratge de la població tractada, de l'adherència a les recomanacions, i dels resultats en salut observats a la pràctica clínica. La instauració del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica ha permès uniformitzar l'accés de la població catalana a les innovacions farmacològiques d'una manera equitativa i eficient, i té com a repte continuar assegurant l'accés d'acord als criteris d'eficàcia, seguretat, eficiència i sostenibilitat de la prestació sanitària per a garantir l'accessibilitat universal i l'equitat.

TAULA 1

Fàrmacs de l'àrea terapèutica neurològica avaluats pel Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica.

FÀRMAC	INDICACIÓ AVALUADA	DICTAMEN
Acetat de glatiràmer	Tractament de l'esclerosi múltiple recidivant i remitent	Criteris clínics d'ús en pacients amb una primera brotada que compleixin els criteris de McDonald 2010[1] o que presentin esclerosi múltiple activa[2]
Alentuzumab	Tractament d'esclerosi múltiple recidivant i remitent amb malaltia activa definida per manifestacions clíniques o detectades per ressonància magnètica	Criteris clínics d'ús en pacients que presentin una esclerosi múltiple recidivant i remitent greu d'evolució ràpida o que siguin no responedors a una teràpia modificadora de la malaltia de primera línia i que no hagin presentat resposta a fingolimod i natalizumab o aquests no es considerin adequats
Amifampridina	Tractament simptomàtic de pacients adults amb síndrome de Lambert Eaton	Criteris clínics d'us en pacients que la malaltia alteri l'activitat normal dels pacients amb independència del diagnòstic de càncer
Dimetilfumarat	Tractament d'esclerosi múltiple recidivant i remitent	Criteris clínics d'ús en pacients amb una primera brotada que compleixin els criteris de McDonald 2010[1] o que presentin esclerosi múltiple activa[2]
Fampridina	Millora de la marxa en pacients amb esclerosi múltiple amb discapacitat en la marxa	Ús condicionat a un Esquema de Pagament per Resultats
Fingolimod	Tractament de l'esclerosi múltiple recidivant i remitent molt activa (EM-RR)	Criteris clínics d'ús en pacients que presentin EM-RR greu d'evolució ràpida, o que siguin no responedors a una teràpia modificadora de la malaltia de primera línia, o que siguin no responedors a natalizumab
Idebenona	Tractament de l'atàxia de Friedreich	Ús excepcional
Interferó beta-1a	Tractament de l'esclerosi múltiple recidivant i remitent	Criteris clínics d'us en pacients amb una primera brotada que compleixin criteris de McDonald 2010[1] o que presentin esclerosi múltiple activa[2]
Interferó beta-1b	Tractament de l'esclerosi múltiple recidivant i remitent	Criteris clínics d'us en pacients que la malaltia alteri l'activitat normal dels pacients amb independència del diagnòstic de càncer
Natalizumab	Tractament de l'esclerosi múltiple recidivant i remitent (EM-RR) molt activa	Criteris clínics d'us en pacients amb una primera brotada que compleixen criteris de McDonald 2010[1] o que presentin esclerosi múltiple activa[2]
Peginterferó beta-1a	Tractament de l'esclerosi múltiple recidivant i remitent	Criteris clínics d'us en pacients que la malaltia alteri l'activitat normal dels pacients amb independència del diagnòstic de càncer
Teriflunomida	Tractament d'esclerosi múltiple recidivant i remitent	Criteris clínics d'us en pacients amb una primera brotada que compleixen criteris de McDonald 2010[1] o que presentin esclerosi múltiple activa[2]

[1] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol 2011; 69 (2): 292-302.

[2] Esclerosi activa quan el pacient presenta una de les següents situacions: 1) una brotada en el darrer any i un dels següents criteris: a) ≥1 lesió captant de gadolini a l'última RM cranial; b) o un augment significatiu de la càrrega de lesions (aparició de ≥ 2 lesions noves en T2) respecte a l'última RM cranial; 2) dos brotades en els darrers 2 anys; 3) una brotada en el darrer any amb seqüela (augment d'1 punt a l'escala EDSS confirmat als 3 mesos).

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Regional office for Europe. Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research. WHO Regional Office for Europe. Copenhagen. March 2015. Disponible a: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/306179/Access-new-medicines-TR-PIO-collaboration-research.pdf?ua=1
2. Pla de Salut de Catalunya 2016-2010. Un Sistema centrat en la persona: públic, universal i just. Direcció General de Planificació en Salut. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Disponible a: http://salutweb.gencat.cat/web/.content/home/el_departament/Pla_salut/pla_salut_2016_2020/Documents/Pla_salut_Catalunya_2016_2020.pdf
3. Anònim. Models innovadors en l'adopció i avaluació d'instruments per a la millora de l'eficiència en la prestació de serveis sanitaris. CatSalut. Àrea d'atenció sanitària. 20 de juny de 2014. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/gestions_tramits/presentacio_avaluacio_iniciatives_innovadores/models_innovadors_adopcio_avaluacio_instruments.pdf
4. Avaluació i harmonització farmacoterapèutica. CatSalut. Servei Català de la Salut. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/avaluacio-harmonitzacio-farmacoterapeutica/
5. Instrucció 01/2011. CatSalut. Criteris i condicions de la indicació i condicions d'utilització de medicaments d'acord als informes dels comitès d'experts. Registre i seguiment clínic. Verificació i acreditació de les condicions de provisió i finançament pel CatSalut. http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/normatives_instruccions/documents/arxius/instruccio_01_2011.pdf
6. Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CMENM). Procedimiento normalizado de trabajo del comité mixto de evaluación de nuevos medicamentos de Andalucía, País vasco, Instituto Catalán de la Salud, Aragón y Navarra. Septiembre de 2011. http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_atencion_primaria/es_cevime/adjuntos/PNT_2012.pdf
7. CatSalut. Guia per la definició de criteris d'aplicació d'esquemes de pagament basats en resultats (EPR) en l'àmbit farmacoterapèutic (acords de risc compartit). Servei Català de la Salut. Primera edició. Barcelona, maig 2014. http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/acords_risc_compartit/guia_epr_catala_1.0.pdf
8. Thomas de Pourcq J. Aplicació dels registres de tractaments d'MHDA a Catalunya. E-farmaRSB, n° 21. Desembre 2013. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/catsalut_territori/barcelona/medicaments_i_farmacia/butlleti_e_farma/arxiu_de_butlletins/efarma_21.pdf
9. Índex de qualitat de la prescripció farmacèutica (IQF). Disponible a: http://aquas.gencat.cat/ca/projectes/pisam/iqf_pisam/
10. Amado E, Cirera J, Cruz R, Díaz D, Galvan L, Gasol M, et al. Índex de la Qualitat de la Prescripció Farmacéutica (IQF) versió 2016. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. CatSalut Abril 2016. Disponible a: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/catsalut_entitats/IQF-2016.pdf
11. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia d'Alzheimer. Barcelona. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya 2016 (Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària del Servei Català de la Salut; 01/2016). http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/phf_apc/protocols/Alzheimer/PAUTES-ALZHEIMER.pdf
12. Panza F, Seripa D, Solfrizzi V, Imbimbo BP, Lozupone M, Leo A, et al. Emerging drugs to reduce abnormal β-amyloid protein in Alzheimer's disease patients. Expert Opin Emerg Drugs. 2016;2: 377-391. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27678025

NOTÍCIES

AsemCatalunya

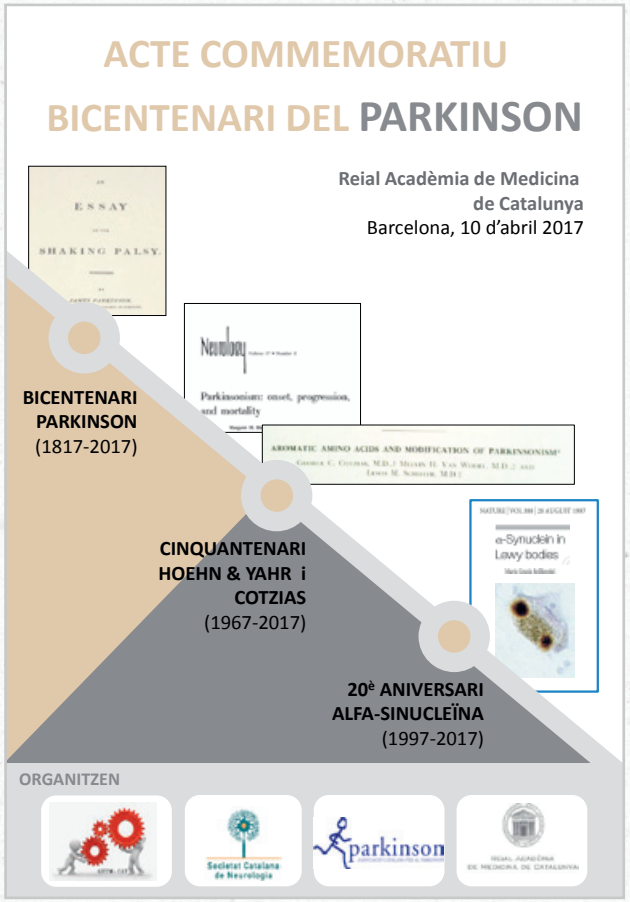
El passat 5 de novembre es va celebrar la VI Gala Premis Fem Pinya 2016, on l'Associació Catalana de Persones amb Malalties Neuromuscular (ASEM) va fer un reconeixement a les persones que col·laboren amb ells. El Dr. Manel Roig Quilis, expresident de l'SCN, va rebre el premi en reconeixement a la seva vida dedicada a l'atenció als infants afectats per les malalties neuromusculars.

Enhorabona Manel.

CatParkinson

L'Associació Catalana per al Parkinson (ACAP) va entrevistar al Coordinador i la Secretària del Grup d'Estudi de Trastorns de Moviment de l'SCN, el Dr. Yaroslau Compta i la Dra. Núria Caballol de l'Hospital Clínic de Barcelona. Entre altres temes van comentar la propera celebració del Bicentenari de la publicació de la monografia original del Dr. James Parkinson on descrivia la malaltia que avui porta el seu nom. També van parlar de les línies de treball del Grup d'Estudi, consistents a la continuïtat de les reunions hospitalàries trimestrals iniciades per l'equip coordinador previ (Dr. Àlex Gironell i Dr. Oriol de Fàbregues), la definició dels continguts per a la Reunió Anual se l'SCN, la valoració de l'ampliació de les Guies oficials de diagnòstic i tractament - en el futur a altres trastorns a part del Parkinson (per exemple, parkinsonismes atípics, corea, distonia, etc.) i la possibilitat de promoure l'elaboració de documents de consens sobre temes d'interès especial en la pròpia malaltia de Parkinson i altres parkinsonismes o trastorns del moviment.

NOTÍCIES



Acte Commemoratiu Bicentenari del Parkinson

Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya
C/ del Carme 47 - Barcelona
Dilluns 10 d'abril de 2017 a les 16:00h
www.scn.cat

El Grup d'estudi de Trastorns del Moviment de l'SCN juntament amb l'Associació Catalana de Pacients de Parkinson i la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya celebrarem aquest acte per commemorar el Bicentenari de la descripció de la malaltia de Parkinson, el cinquantenari dels estadis de progressió de la malaltia, el cinquantenari de la demostració de la gran eficàcia de la levodopa i el vintè aniversari de la descoberta de la rellevància de la proteïna alfa-sinucleïna.

XXI Reunió Anual de la Societat Catalana de Neurologia

World Trade Center de Barcelona
Moll de Barcelona s/n
Dijous 4 i divendres 5 de maig de 2017
www.scn.cat

Termini presentació dels resums de comunicacions
30 de març

Informació de les comunicacions acceptades
5 d'abril

Termini inscripció XXI Reunió Anual
14 d'abril

NOTÍCIES

Premis Societat Catalana de Neurologia

Termini presentació propostes 21 d'abril de 2017
scn@suportserveis.com

- **PREMIS EDUARD BELTRAN RUBIO** - Premi Societat Catalana de Neurologia a l'excel·lència en la trajectòria professional i acadèmica 2016 (sense dotació)
- **PREMI ARTUR GALCERAN I GRANÉS**. 100 Anys de societat catalana de neurologia - premi a la difusió i promoció social de la neurologia a catalunya 2016 (sense dotació)
- **PREMI AGUSTÍ CODINA PUIGGRÒS** - Premi millor article de Neurologia Catalana al Món, amb més factor d'impacte, publicat o acceptat 2016. (dotació econòmica 300€)
- **PREMI A LA MILLOR ANÈCDOTA** (dotació econòmica 200€) Els interessats en participar caldrà que facin un escrit curt d'alguna anècdota divertida succeïda en el seu hospital.
- **PREMI VIDEO CIENTÍFIC** (dotació econòmica 200€) Els interessats hauran d'enviar un vídeo breu que tingui un interès tant científic com visual. Mida màxima 5 MB
- **PREMI AL RELAT CURT** (dotació 200€) Els interessats hauran d'enviar un relat literari o poètic sobre neurologia d'un màxim de 250 paraules
- **PREMI FOTOGRÀFIC** (dotació 200€) Els interessats hauran d'enviar una fotografia relacionada amb la neurologia d'un màxim de 5MG.

Premi Beca Fundació Societat Catalana de Neurologia

Les bases per a optar-hi són les següents:

- L'investigador principal haurà de desenvolupar la seva activitat professional a Catalunya i ésser membre de la SCN.
- El projecte haurà de realitzar-se en el nostre país. Els projectes multicèntrics de centres catalans seran avaluats positivament, malgrat no ser un requeriment indispensable per optar a la beca.
- S'haurà d'enviar la memòria del projecte escrita en català per via correu electrònic a la Societat Catalana de neurologia **scn@suportserveis.com** abans del **30 de març de 2017**.
- La memòria del projecte haurà d'incloure:
- Nom i cognoms, adreça i lloc de treball de l'investigador principal i de la resta d'investigadors.
- Antecedents sobre el tema i interès científic del projecte.
- Material i mètode, inclòs el temps aproximat de durada de l'estudi.
- Anàlisi de la viabilitat del projecte, detallant els mitjans necessaris i la disponibilitat.
- Currículum dels investigadors i experiència prèvia sobre el tema.
- L'ajut està dotat amb 3.000 euros bruts; la meitat de l'import es lliurarà en el moment de la seva concessió en la XXI Reunió Anual de l'SCN (5 de maig de 2017), i la resta una vegada s'hagin presentat els resultats finals de l'estudi, en un termini màxim de dotze mesos, en la següent reunió anual 2018.
- Si en aquest termini no es reben els resultats del projecte o un informe amb el que s'ha dut a terme, no es lliurarà el segon termini. Es podrà concedir una pròrroga de 6 mesos per a finalitzar el projecte, sempre i quan l'informe emès a l'any ho justifiqui, la manca de presentació d'aquest informe final inhabilitarà a l'investigador principal per a demanar una nova beca durant els dos següents anys. El projecte premiat es publicarà a la pàgina web de la SCC, amb el corresponent informe final una vegada entregat.
- L'ajut no serà incompatible amb altres ajudes de finançament.

DISCUSSIÓ DEL CAS

Home de 62 anys amb parèsia d'extremitat superior dreta

Maria Serra Martínez i Carla Avellaneda Gómez

Residents de tercer de Neurologia
Hospital del Mar, Barcelona

Pacient de 62 anys, natural de Bolívia que viu a Espanya des de fa més de 10 anys, ex fumador i ex enolisme moderat. Com a antecedents patològics, destaca una malaltia renal terminal d'etiologia no filiada que va requerir d'un trasplantament renal al 2014 amb una funció renal subòptima en context d'una glomerulopatia crònica del trasplantat. Al moment de l'ingrés segueix tractament immunosupressor de manteniment amb tacrolimus, prednisona i AMF (àcid micofenòlic). També presenta, com altres antecedents, hipertensió arterial de difícil control en tractament amb 4 fàrmacs, una miocardiopatia hipertròfica amb FEVI preservada en un ecocardiograma del 2013 i un hipotiroïdisme primari pel que no seguia cap tipus de tractament..

El pacient va consultar a urgències per dolor abdominal inespecífic de 4-5 dies d'evolució. A la exploració física a urgències, destacava la presència d'edemes en ambdós membres inferiors i crepitants humits en els dos camps pulmonars a l'auscultació, pel que es va orientar com a una probable insuficiència cardíaca biventricular de debut. Es va sol·licitar valoració urgent per part de Cardiologia, realitzant-se una ecocardiografia portàtil evidenciant una hipertròfia ventricular esquerra severa amb una important hiperrefrigència cardíaca, suggestiu d'una malaltia per dipòsit.

Es va iniciar tractament per la insuficiència cardíaca i el pacient va ingressar a la planta de nefrologia per continuar el seguiment i completar l'estudi.

Havent passat quatre dies des de l'ingrés, es realitza una interconsulta a neurologia per pèrdua de força a l'extremitat superior dreta que, segons el pacient, havia començat de forma més o menys brusca el dia que havia consultat a urgències.

A l'exploració física presentava un balanç muscular afectat en aquesta extremitat, tant proximal (4/5) com distal (3/5), sense més troballes a l'exploració neurològica completa.

Es va demanar una TC cranial en el que destacava una àrea hipodensa parietal esquerra subcortical, centre semioval esquerre i cos callós. Donada la insuficiència renal del pacient es va decidir no administrar contrast iodat i completar l'estudi amb una RMN cranial amb espectroscòpia (figura 1 i 2).

A part dels resultats de les proves de imatge es va realitzar un estudi complet d'autoimmunitat i de marcadors tumorals que van resultar negatius i serologies negatives per VHB, VHC, CMV, VEB, amb IgG elevada per toxoplasma però sense augment de la IgM.

S'instaurà tractament amb corticoteràpia però, tot i així, el pacient va presentar un deteriorament neurològic progressiu amb disminució del nivell de consciència i alteració de la marxa, evidenciant-se a l'exploració un dèficit motor lleu hemicorporal dret, amb una paràlisis facial d'origen central, parèsia del braç (4/5 proximal i 2/5 distal) i de la cama dreta (4/5 global); i bradipsíquia. A la RMN cranial de control es veu un augment de les lesions descrites anteriorment.

- Quins diagnòstics diferencials principals ens hauríem de plantejar tan per les característiques del pacient com per les característiques de les lesions visualitzades a la RMN cranial amb espectroscòpia?
- Quina dada analítica, important en el diagnòstic, es pot haver obviat a propòsit en l'explicació d'aquest cas?
- Quina seria la següent prova o procediment diagnòstic?

DISCUSSIÓ DEL CAS

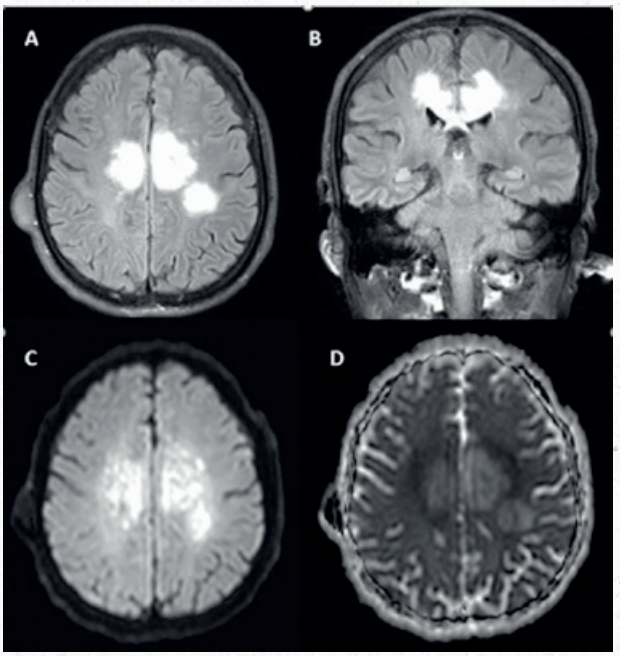


Figura 1

RMN cranial diagnòstica. A) Seqüència FLAIR transversal. B) Seqüència FLAIR coronal. C) Seqüència difusió. D) Mapa ADC. S'aprecia una lesió hiperintensa en FLAIR que involucre el cos callós de forma bilateral, brilla a la difusió però que gairebé no restringeix al mapa ADC.

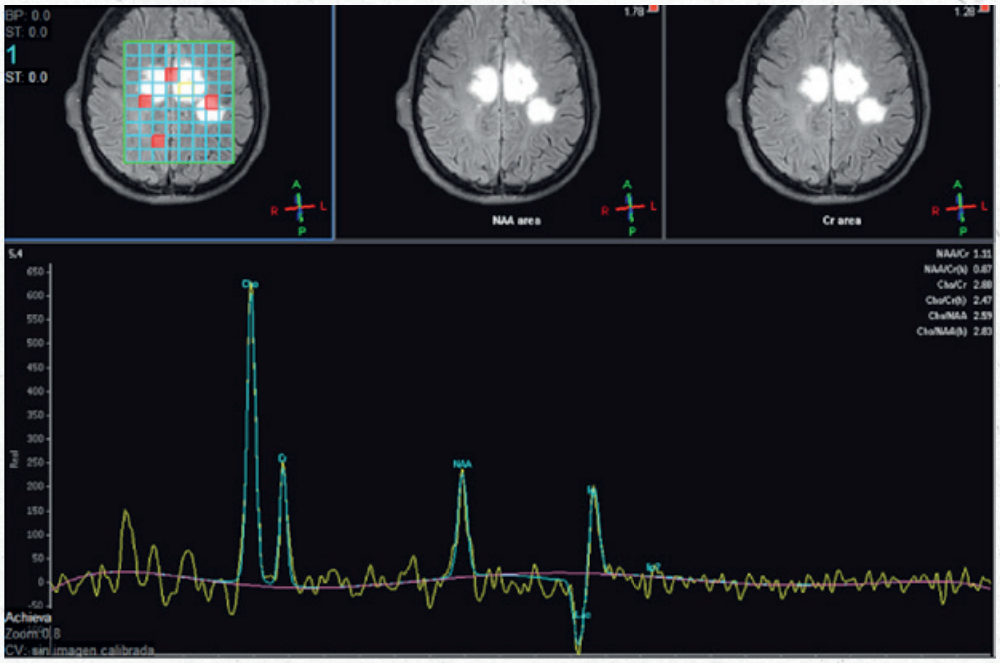


Figura 2

Espectroscòpia amb temps d'exposició llarg. Els resultats van ser un pic de colina (Cho) augmentat el que representaria un augment de recanvi cel·lular amb un pic de N-acetil aspartat (NAA) baix que indicaria disminució de la viabilitat neuronal. El metabolisme cel·lular representat per la creatinina (Cr) és el pic més estable pel que, en general s'utilitza per comparar-ho amb altres marcadors. Així tenim que el rati de NAA/Cr seria 0.87 i Cho/Cr 2.47. A més, d'aquestes troballes crida l'atenció un petit pic de lípids.

L'ENTREVISTA

Dr. Jordi Montero i Homs

Servei de Neurologia Hospital de Bellvitge

No ha estat fàcil trobar un moment per a quedar amb el Dr. Montero. No per manca de voluntat seva o meva, sinó per la seva ajustada agenda a causa dels actes de promoció del seu nou llibre publicat recentment per l'editorial Grupo Planeta.

Quan va proposar quedar a L'Estació de Sants a la sortida del AVE, ja vaig pensar que aquesta no seria una entrevista com altres. A més es dona el fet de que ens coneixem personalment i que li tinc estima com a professional i com a persona.

Directe; amb un somriure:

No tindries que gravar l'entrevista? Que no saps que jo ja havia estat entrevistat per al Butlletí?

No m'agrada gravar. Penso que incomoda a l'entrevistat ... i si que ho sabia que t'havíem entrevistat abans. Però havíem pensat de repetir l'entrevista en relació al fet de la publicació del llibre i de la teva jubilació de l'Hospital Universitari de Bellvitge...

La meva Jubilació forçosa, voldràs dir.

No volia...

Tranquil. M'ho veia venir. I que es el que he fet? He reforçat la meva activitat docent en el Màster de electrodiagnòstic neurològic i continuo fent de Neuròleg a la meva consulta privada. Recolzo a la gent que he ajudat a formar per que es puguin desenvolupar en la seva totalitat. I donat que ja he publicat el que tenia que publicar des del punt de vista científic, m'he decidit a fer realitat un projecte que tenia des de feia molt temps i que m'ha portat quasi 5 anys de treball: fer un llibre divulgatiu per al gran públic. Es titula **"Permiso para quejarse"** Editat per Planeta (ja és a la venda) i en el que parlo del dolor crònic.

Com ha estat aquesta experiència?

Difícil. Es complicat canviar de registre. Hi ha poca tradició en la nostra cultura mèdica de realitzar llibres divulgatius. Hi han poques persones que ho hagin fet (en Nolasc Acarin, l'Eduard Estivill...). En altres cultures com l'anglosaxona hi ha molta mes tradició. He de dir que m'han ajudat: el mateix Nolasc Acarin em va posar en contacte amb una gran professional en el seu camp com es Carme Balcells de Planeta i aquesta, al seu torn, amb una colla de professionals que han aportat tal quantitat de canvis que han suposat dos anys més de feina i una gran transformació del projecte inicial. He conegut la humilitat que suposa el treball en col·laboració i les dificultats de retallar coses, conceptes que m'han costat molt de desenvolupar en interès del concepte general.

Pots fer-nos cinc cèntims sobre el que expliques al llibre?

M'ha ajudat molt fer servir les coses que explico als malalts, els exemples i altres recursos que utilitzo perquè m'entenguin. És molt important aquesta comunicació. Faig servir un format d'històries clíniques que exemplifiquen allò que vull explicar. Hi ha també uns comentaris a conceptes bàsics del dolor, parlo de la neuromodulació com a gran esperança i aporto una bibliografia en espanyol molt acurada perquè tant pacients com professionals puguin aprofundir en el tema si així ho desitgen. He volgut donar unes guies, obrir uns camins i la possibilitat d'expandir-los.

Que esperes aconseguir?

No espero guanyar diners, si es el que vols dir. Guanyo el fet de poder expressar el meu missatge: El dolor crònic existeix, fa patir a molta gent, està hipermedicat i molt mal enfocat.

D'altra banda, penso que els neuròlegs hem d'aprendre a emprar els mitjans, utilitzar-los, per a fer docència, per a fer pedagogia. Si algú que en sap sobre un tema, que té uns coneixements profunds, és capaç d'explicar el seu coneixement en un llenguatge entenedor que arribi al gran públic, al ciutadà; els seus esforços a més de ser una gran feina, podrien tenir un impacte superior al de un article al Neurology o en una revista similar.

Què et va fer decidir a fer Neurologia?

La meva va ser una vocació molt primerenca. Als 10-12 anys ja volia saber com funcionava el cervell. Recordo una estada a l'estiu en un hospital psiquiàtric en què vaig destacar per la meva visió organicista. Em van dir: perquè no fas Neurologia?

Així vaig iniciar el meu camí a la neurologia a través de la Medicina Interna a l'Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. Allí vaig contactar amb el Dr. Oliveras de la Riba que va ser el meu primer professor (juntament amb altres neuròlegs com el Miquel Aguilar, el Joan Molet i d'altres...).

Has format generacions de nous neuròlegs, però on van ser els teus inicis?

Vaig entrar a l'Hospital Universitari de Bellvitge de la mà del Dr. Fabián Isamat; un neurocirurgià format a Amèrica que va iniciar un servei de patologia del sistema nerviós en el que convivíem neurocirurgians, neuròlegs i neurofisiòlegs. Em vaig formar com a resident (MIR).

Vaig aprendre electromiografia amb en Lluis Montserrat a l'Hospital Vall d'Hebron i també amb en Jesús Prades que va aconseguir fer-me sintetitzar la visió clínico-neurofisiològica.

Després d'acabar la residència vaig tastar l'atur. Era l'any 1978. Amb altres companys (Francesc Graus, Manel Roig, Isabel Illa) vam agafar places als ambulatoris per a fer de metges de família. Va ser aleshores quan vaig iniciar la meva activitat privada. Era l'única manera de fer de neuròleg, fins als anys 1982-83 en què ja es van aconseguir places als hospitals públics. Aleshores vaig tornar a Bellvitge, aquest cop de la mà d'un gran professional, un gran neuròleg i una bona persona freqüentment mal compresa: El Dr. Peres Serra.

Posteriorment la meva carrera s'ha desenvolupat fent tàndem amb el Dr. Martínez-Matos a l'Hospital de Bellvitge, construint junts la Unitat de Patologia Neuromuscular. Ens discutíem contínuament, però també ens estimàvem molt.

No voldria deixar passar aquesta oportunitat per a reivindicar la figura del Dr. Peres-Serra. La seva serietat en l'abordatge de la Neurologia. El seu rigor en realitzar una exploració sistemàtica i per sistemes amb una dedicació extrema a la clínica. Un metge excel·lent.

Recordo un dia que ell estava passant visita, em truca i em diu que pugi a la planta 18 de l'hospital. "Veus aquest fons d'ull? Aquí pots veure allò en el que tenies dubtes i que l'altre dia m'ho vas dir al reves. Ho has entès ara? Doncs au; ja pots marxar!"

Això és esperit pedagògic. Explicar perquè s'entenguin les coses. Només ho pots pagar fent el mateix amb una altra persona.

Què t'ha fet dedicar-te de forma més intensiva a l'estudi del dolor?

La necessitat clínica. Es tracta d'un dels aspectes més freqüents i més intrigants de la Neurologia. És molts cops mal entès i menystingut. Per què el mal de cap i el mal de peus tenen diferents connotacions?

Quins consideres que són els reptes a assolir en el camp del dolor?

El control del mateix. Amb fàrmacs més específics dirigits a receptors. Amb tècniques de neuromodulació. Amb l'ajuda de tècniques innovadores, com podrien ser l'optogenètica on introdueixes un canvi en un gen i l'actives mitjançant la llum.

De quin dels projectes en què has participat estàs més satisfet?

Sens dubte d'haver participat en la creació d'una Unitat de Patologia Neuromuscular com la del nostre hospital. Estic molt satisfet de la síntesi que hem fet, en què la neurofisiologia forma part de la neurologia, i en la qual no està permès que el neuròleg no sàpiga neurofisiologia ni que el neurofisiòleg no sàpiga neurologia.

És molt necessària la figura del neurofisiòleg; ara, a l'Hospital de Bellvitge i al nostre Màster neuròlegs i neurofisiòlegs estem barrejats. I funciona molt bé. Qui ho vulgui copiar que ho copïi.

Durant la teva vida professional, quin descobriment destacaries en el camp de la Neurologia?

Sens dubte la imatge funcional. Representa la nova neurofisiologia. Juntament amb les tècniques de neuromodulació que són la gran esperança per a persones afectes no només de dolor sinó també de altres patologies que afecten el cervell.

Quina creus que ha de ser l'estratègia adequada per a que la neurologia tiri endavant en un moment de crisis com l'actual?

Va endavant irremeiablement. Per que és immensa. La clínica va endavant però la neurociència bàsica és un univers en sí mateix. Les persones que estudien neurociències a UCLA provenen de tots els camps de la ciència. De la física, passant per la informàtica acabant per la biologia molecular.

I tot és Neurologia. La Neurologia es defensa sola.

Somia, com creus que serà la vida del Neuròleg d'aquí 20 anys?

Les especialitats canviaran. Anem cap a la medicina transversal i per processos.

Si un fill teu, et digués que vol ser neuròleg, el recolzaries, o li trauries del cap?

Tinc dues filles. I les recolzaria a fer qualsevol cosa per la qual tinguessin passió.

Un lema o una frase feta

La vida es passió.

Una ciutat per viure?

Barcelona.

Una cançó?

"Imagine" de John Lennon

Un llibre?

El meu! (Riem)

En recomano algun dels que apareixen a la bibliografia del llibre:

- "El sello indeleble" de Juan Luis Arsuaga.
- "Cerebro y libertad" de Joaquim Fuster
- "La brújula del placer" y "Cerebro accidental" de David Linden

Per últim, com veu el futur de la neurologia catalana?

Al final ens morirem tots. (Riem junts. Molt.)

Ens acomiadem. He passat una molt bona estona amb un gran professional i una bona persona. Efectivament, una entrevista diferent.

Dr. Eveli Peral

Vocal de la Junta de l'SCN

RACÓ LITERARI

Dr. Adrià Arboix | Editor adjunt | Servei de Neurologia | Hospital Sagrat Cor de Barcelona

EN ELS ULLS D'UNA DONA

En els ulls d'una dona s'han trobat molt sovint
veritats més profundes que les de Zarathustra.
Convencen més que els ardus discursos de Lenín
i fins que les Estances dels nostre Riba il·lustre.

Amadís, Llancelot, Tirant i Curial
per l'esguard d'una dona errant de nit i dia
van ser l'espill de l'orde de la Cavalleria.
Perquè el braç es robust quan el cor és lleial.

Van merèixer el dictat dels forts, justos i estrenus.
Collien els llorers dels hòrrids camps de Mart
per guarnir-ne els altars de l'almissima Venus.

¡I tot per un esguard i res més que un esguard!
Perquè tant si la bossa sona com si no sona
¿què hi ha com naufragar en els ulls d'una dona?

Joan Sales (Barcelona 1912-1983)
Poema escrit a Barcelona, el 5 de gener de 1937
(Cartes a Màrius Torres)

AL PRESIDENT COMPANYS

No digueu que ell és mort -no mor l'alosa,
ni el gra de blat ni el roserer florit-,
digueu només que el president reposa
entre els braços materns, amorosit.

No digueu que ell és mort -la mort és cosa
dels homes sense rels a l'Infinit-,
digueu només que té la boca closa
i la cançó de l'herba sobre el pit.
No digueu que ell és mort -la Mort seria
perdre's en el no-res, i aquell que un dia
acaronà la pàtria amb el peu nu,

i es fa pols amb la terra que l'aferra,
no podem dir que és mort-, ell s'ha fet terra,
i aquesta terra ets tu i ets tu i ets tu...

Bonaventura Gassol (1893-1980)
Poema escrit a l'exili l'any 1947

Museu Arxiu de la SEN, Barcelona

Dr. Carles Oliveras de la Riva

Aportació a l'estudi del latirisme

El Dr. Carles Oliveras de la Riva (1914 – 2007) fou un dels pioners de la Neurologia a Catalunya, de manera que podem incloure'l a la segona generació d'especialistes, després dels Drs. Barraquer Roviralta (1855 – 1928), Barraquer Ferré (1887 – 1959), Rodríguez Arias (1895 – 1977) Gispert Cruz (1903 – 1984), Castañer Vendrell (1903 – 1985) i Subirana Oller (1904 – 1992).

El Dr. Oliveras de la Riva nasqué a Barcelona el 1914, un any després del naixement del Dr. Lamote de Grignon, pioner de la neuropediatria a Espanya [1].

El Dr. Oliveras estudià Medicina a la Universitat Autònoma de Barcelona, llicenciant-se el 1940. Inicià el seu aprenentatge en Neurologia amb el Dr. Rodríguez Arias, que durant els anys 1933 a 1939 fou professor de Neurologia a aquesta universitat.

El 1942 es traslladà a Madrid com a becari del Centre Superior d'Investigacions Científiques, formant-se en Neuropatologia amb el Dr. Fernando de Castro a l'Institut Ramón y Cajal. Alhora, es formà en Psiquiatria amb el Dr. López i Ibor, i en Medicina Interna amb el Professor Jimenez Díaz. El 1944 tornà a Barcelona, dirigint el Dispensari de Neurologia, de la Càtedra de Patologia Mèdica del Professor Gibert Queraltó.

Seguint el "model" dels neuròlegs britànics el Dr. Oliveras, amplià la seva formació en Neuropatologia, traslladant-se el 1947 als EUA, treballant al Servei de Neurocirurgia del Professor Bailey, director de l'Institut de Neurologia de la Universitat d'Illinois. Amb la seva formació histològica a l'Institut Ramón y Cajal i la seva estada amb el Professor Bailey, el Dr. Oliveras adquirí una excel·lent formació neuropatològica.

De nou a Barcelona dirigí novament el Dispensari de Neurologia de la càtedra de Patologia Mèdica del Professor Gibert Queraltó. La seva excel·lent formació neuropatològica, fou el motiu de la seva incorporació com a consultor i patòleg del Servei de Neurocirurgia del Hospital Clínic, dirigit pel Dr. Ley.

El Dr. Oliveras realitzà una excel·lent activitat docent de la seva especialitat, ja que al seu servei es formaren i esdevingueren els seus estrets col·laboradors dos neuròlegs ja de la "tercera" generació: els Drs. Josep Maria Aragonès i Joan Obach. El 1968 fou nomenat Director de l'Escola de Postgraduats de Neurologia, amb el títol de professor agregat.

Fou membre de l'Acadèmia i Laboratori de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears, i de la Societat Espanyola de Neurologia, essent-ne president entre 1965 i 1969. El 1973 exercí de tresorer del 10è Congrés Internacional de Neurologia, celebrat a Barcelona.

Obtingué prestigi internacional i fou nomenat membre d'honor de les societats francesa i anglesa de neurologia.

HISTÒRIES DE LA HISTÒRIA DE L'SCN

La seva bibliografia inclou més de 60 publicacions com a primer signant.

Publicà sobre la neurosífilis i l'esclerosi múltiple, destacant la seva aportació sobre les formes oligosimptomàtiques de la tabes i de la segona malaltia. La poliomielitis i la meningitis tuberculosa, de gran incidència entre els anys 40 i 60 del segle passat, també figuren a la seva bibliografia[2].

En col·laboració amb l'eminent oftalmòleg Dr. Barraquer estudià i publicà sobre la forma clínica òptica de l'esclerosi múltiple. Molts dels seus articles constaven d'aspectes neuropatològics, com a conseqüència de la seva relació amb el servei del Dr. Ley. Destaquen les seves publicacions sobre els melanomes ("Contribución al estudio de los melanomas encefálicos") així com les obres "Estudio anatomoclínico de la cistercicosis e hidatosis cerebral" i "Metástasis de los glioblastomas".

Publicà diversos treballs sobre miopaties, i les seves darreres publicacions tingueren com a tema la neuropatologia de les anastomosis porto–cava de les encefalopaties de la diàlisi i post-transplantament renal.

El latirisme, quadre que encapçala aquesta revisió, fou un tema d'estudi basat en la seva experiència personal i centrà la seva tesi doctoral: "Estudio clínico y epidemiológico del latirismo en Cataluña" (Madrid 1941)[3] .Prèviament, amb el Dr. Ley ,publicà a la "Revista Clínica Española"(juny de 1941) un article titulat "Primera comunicación sobre una epidemia de latirismo"[4] i posteriorment , el 1944, un extens article de 39 pàgines a "Trabajos del Instituto Cajal de Investigaciones Biológicas", amb el títol de "Contribución al estudio histopatológico del latirismo humano"[5].

Hem triat el latirisme com a estudi històric de "Les malalties que foren" i com a mostra de la personalitat científica de l'autor.

El latirisme és una malaltia coneguda des de l'Antiguitat. Així, casos clínics possiblement atribuïbles a latirisme foren descrits a les obres d'Hipòcrates i Galè. La clínica amb detalls i la seva possible etiologia tòxico–carestiosa foren descrites el 1691 per Ramazzini, en estudiar un brot epidèmic a Castrovero una població d'Itàlia. A primers del segle XIX destaca l'aportació del Desparanchez de Blois que estudià una epidèmia de latirisme a la regió del Loire. Aquest autor ja cridà l'atenció sobre la possible etiologia del procés, relacionà l'elaboració del pa amb farina de blat i una proporció alta de farina de guixes i assenyalà que la incidència no afectava a tothom que s'alimentava amb aquesta modalitat de pa[6].

El latirisme era ben conegut en certs estats de la Indià. El 1844 Sleeman comunicà èpoques de fam per pèrdua de collites degudes a processos atmosfèrics, entre els anys 1830 i 1834. Durant aquest període la població s'alimentà amb farina d'una planta anomenada "Kesari", que va motivar que al cap de poc temps, especialment els més joves de 30 anys, presentessin un important trastorn de la marxa. El 1969 Berry comunicà que en zones del centre de la Índia, un 45% de la població estava afectada de latirisme pel consum de farina de " Lathyrus sativus"[7].

Un cas de latirisme segons J.D. Spillane (Museu Arxiu de la SEN, Barcelona)

HISTÒRIES DE LA HISTÒRIA DE L'SCN

El latirisme és un quadre neurològic caracteritzat clínicament per la instauració subaguda de dificultats per a la marxa, que esdevé digitígrada, amb parestèsies d'extremitats inferiors, micció imperiosa i ocasionalment incontinència. L'exploració clínica mostra marxa paraparètica digitígrada, amb hiperreflèxia rotuliana i aquiliana, Babinski, sovint clonus al peu i la ròtula, amb notable espasticitat, amb sensibilitat conservada. En alguns casos es detecta tremolor intencional d'extremitats superiors que tenen un to muscular normal. (Figura nº 2) Peu: Un cas de latirisme segons J.D. Spillane (Museu Arxiu de la SEN, Barcelona).

La anatomia patològica del latirisme consisteix en degeneració selectiva del feix còrtico-spinal, amb pèrdua de fibres mielinitzades a nivell de la medul·la dorsal inferior, lumbar i sacra.8 En casos de llarga evolució poden trobar-se lesions degeneratives a la banya anterior de la medul·la i excepcionalment a les cèl·lules de Betz.

Actualment el latirisme únicament es localitza a països subdesenvolupats, zones amb fam prolongada que condueix a la substitució del blat per guixes, riques en Beta-N-Oxyal-Alanina, substància antagònica dels receptors de glutamat, amb acció tòxica sobre el feix còrtico-spinal, per alteració de la fosforilació oxidativa mitocondrial.9 La malaltia és irreversible, autolimitant-se amb l'abstenció de la substancia tòxica.

Oliveras de la Riva el 1941 estudià 19 casos de paraparèsia, reunint posteriorment 107 casos clínics, dos d'ells amb estudi neuropatològic, fet rellevant ja que prèviament només constava un cas confirmat neuropatològicament (Filmonoff, 1926).

Resumim un dels casos de l'autor10:

Home de 21 anys amb trastorn de la marxa de dos mesos d'evolució, rampes nocturnes a cames, micció imperiosa i ocasional incontinència. S'alimentava amb farina de guixes des de feia 5 mesos.

L'exploració mostrava una paraparèsia espàstica amb hiperreflèxia, signe de Babinski i espasticitat. Als 3 dies del seu ingrés el pacient morí per una invaginació intestinal complicada amb peritonitis.

L'estudi neuropatològic mostrà a la medul·la lumbar: "una pequeña zona pálida en el espesor del cordón lateral...por su situación ya nos informa macroscópicamente el padecimiento de la vía piramidal".

Sobre de la beina mielínica escrigué: "aparición de discretísimos focos degenerativos, formados por gotas de grasa agrupadas en pequeños acúmulos y situadas en la parte posterior del cordón lateral... observé la falta de numerosos tubos y la presencia de numerosas vacuolas que contribuyen a dar el aspecto de un campo cribiforme, es el status spongiosus de los autores franceses" (Figura nº3) Peu: tall a l'engruiximent lumbar. Petits focus degeneratius formats per gotes de greix, pal·lidesa posteromarginal del cordó lateral, tubs bastant separats uns dels altres i entre ells espais clars amb vacuoles de pèrdua de substància (llibre de Spillane: "Tropical Neurology").

Tall a l'engruiximent lumbar. Petits focus degeneratius formats per gotes de greix, pal·lidesa posteromarginal del cordó lateral, tubs bastant separats uns dels altres i entre ells espais clars amb vacuoles de pèrdua de substància (llibre de Spillane: "Tropical Neurology").

L'autor observà la presència de corpuscles amilacis en zones degenerades i compartí l'opinió de Lafora, Achucarro, Obersteiner i Rio Hortega, sobre la inespecifitat d'aquests cossos i sobre la diversitat de llur origen.

En referència als axons assenyalà la lesió i en alguns casos interrupció dels mateixos , incloent dany axonal també a la substància gris.

HISTÒRIES DE LA HISTÒRIA DE L'SCN

En un comentari final afirmava: "conocemos su etiología – del latirismo – la acción lesiva de las almortas que contienen una noxa patógena para la médula espinal...destaca por otro lado la importancia de un factor endógeno, ya que solamente una minoría de los que reúnen las condiciones etiológicas reseñadas contraen la enfermedad; en nuestra experiencia oscilan entre 1 a 3 %."

La finalitat d'aquest article és recordar la figura del Dr. Oliveras de la Riva, un dels neuròlegs de la "segona generació", la seva completa formació clinicopatològica pròpia de l'època i la seva valuosa aportació a l'estudi clínic i patològic del latirisme.

En la seva aportació destaca la localització geogràfica dels pacients, en un àrea restringida de la província de Barcelona (a la població d'Esparraguera, comarca de l'Anoia), i en circumstàncies de dèficit alimentari i ingesta de guixes, amb motiu de la Guerra Civil (1936 1939). Afortunadament podem incloure el latirisme, al nostre entorn, entre "les malalties que foren".

Dr. Miquel Balcells Riba

Hospital del Sagrat Cor
Barcelona

BIBLIOGRAFIA

1. Balcells M. Historia General de la Neurología. Esplugues de Llobregat (ES): Saned; 2009: 371 -372
2. Balcells M. La neurología en Cataluña. La escuela catalana de neurología. En Martín Araguz A. Historia de la neurología en España. Barcelona (ES) Saned;2002: 172 – 173.
3. Oliveras de la Riva C. Estudio clínico y epidemiológico del latirismo en Cataluña. Tesis Doctoral. Madrid 1941
4. Ley E. Oliveras de la Riva C. Primera comunicación sobre una epidemia de latirismo. Revista Clínica Española, n°6, junio 1941: 1 -31
5. Olivares de la Riva C. Contribución al estudio histopatológico del latirismo humano. Trabajos del Instituto Cajal de Investigaciones Biológicas. T. XXXVI; 1944 Madrid: 305 -344
6. Ley E, Oliveras de la Riva C. Contribución al estudio histopatológico del latirismo humano. Trabajos dl Instituto Cajal de Investigaciones Biológicas T. XXXVI, Madrid: 307 -309.
7. Spillane J D. Tropical Neurology. London. Oxford University Press, 1973:13 -14
8. Wada N H. An introduction of neurology in India. En Spillane JD Tropical Neurology. London . Oxford University Press, 1973 :31 -32
9. Bates D. Lathyrims .En Donaghy M. Brain' s Diseases of the Nervous System, London. Oxford University Press, 2009: 834
10. Oliveras de la Riva C. Contribución al estudio histopatológico del latirismo humano. Trabajos del Instituto Cajal de Investigaciones biológica. T. XXXVI: 310 -311,323 – 329

EL CATALÀ NEUROLÒGIC ÉS FÀCIL

Dr. Adrià Arboix
Editor adjunt
Servei de Neurologia
Hospital Sagrat Cor,
Barcelona

Hiats neurològics

Cal recordar que tenim una sèrie de mots neurològics acabats en una "i" feble seguida d'una "a":

- neuràlgia
- cefalàlgia
- otàlgia
- disgèusia
- anòsmia
- mioclònia
- bradipsíquia
- amnèsia
- consciència
- eufòria
- anèmia
- etc

Aquestes vocals, en català, no formen diftong i, per tant, aquells mots són **esdrúixols** i han de dur accent, com tots els esdrúixols.

REPTE EN NEUROIMATGE

Dr. Ramiro Álvarez
Servei de Neurologia
Hospital Universitari Germans Trias I Pujol

Malaltia actual: Dona de 54 anys que consulta per sensació de mareig agreujat amb canvis posturals i moviment, inseguretat en la deambulació d'uns 5 mesos d'evolució.

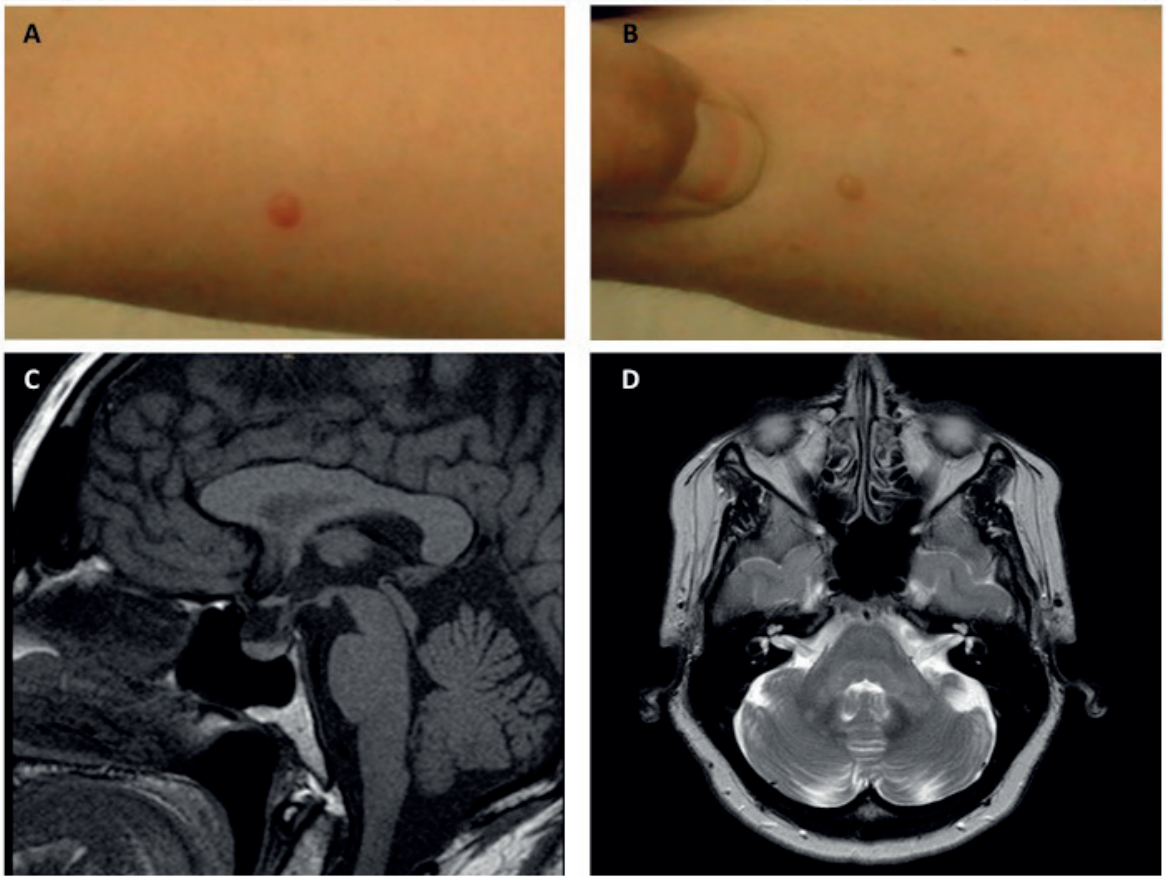
Antecedents patològics: Diabetis insípida diagnosticada 10 anys abans (2005). RM cranial (2005): Absència de neurohipòfisi.

Exploració física: Disartria lleu (paraula escandida). Motilitat ocular extrínseca normal. No dismetria. Marxa amb augment de la base de sustentació. Dificultat marxa en tàndem. No alteracions sensitives. No piramidalisme. Lesiones papulars en avantbraços (panells A i B).

Nova RM cranial (panells C i D):

- Lleu atrofia cerebel·losa
- Hiperintensitat pedúncles cerebel·losos mitjans
- Absència de neurohipòfisi

Es realitza una prova diagnòstica...



Properament, la resolució d'aquest cas...

SOLUCIÓ AL REPTE EN NEUROIMATGE DEL BUTLLETÍ 31

El estudio microbiológico de LCR mostró PCRs negativas para todos los gérmenes, incluyendo Meningococo, Neumococo, Listeria, Tuberculosis, CMV, VEB, VHS 1 y 2, VVZ, Herpes 6 y West-Nile. Se completó estudio analítico con niveles bajos de complemento (C3 y C4), así como AC anti-DNAds, Ro60, Ro52 y La positivos. La detección de interferón gamma para TBC en sangre periférica resultó negativa. Habiéndose descartado la etiología infecciosa, dichos hallazgos fueron altamente sugestivos de rombencefalitis asociada a probable vasculitis secundaria a brote de LES. La paciente evolucionó desfavorablemente, presentando hemorragia subaracnoidea Fisher IV (Figura 1) con aneurismas múltiples de la circulación intracraneal (Figura 2).

Las causas más frecuentemente descritas de rombencefalitis son la esclerosis múltiple, la enfermedad de Behçet, la infección por Listeria monocytogenes, aunque también se han descrito en otras entidades como síndromes paraneoplásicos, linfoma, las infecciones por VEB, Tuberculosis, Neumococo, virus JC, Brucella. También se engloba dentro de las manifestaciones neuropsiquiátircas del LES (apareciendo según las series en el 2% de los pacientes aproximadamente). Dicha afectación es atribuible a lesiones isquémicas, la presencia de anticuerpos antineuronales y la presencia de vasculopatía asociada a esta enfermedad autoinmune. Al tratarse de lesiones de estirpe inflamatoria, existe respuesta al tratamiento inmunosupresor, aunque el pronóstico suele ser desfavorable dado que es una entidad infrecuente y de difícil diagnóstico, siendo de vital importancia la realización de RM de forma precoz.

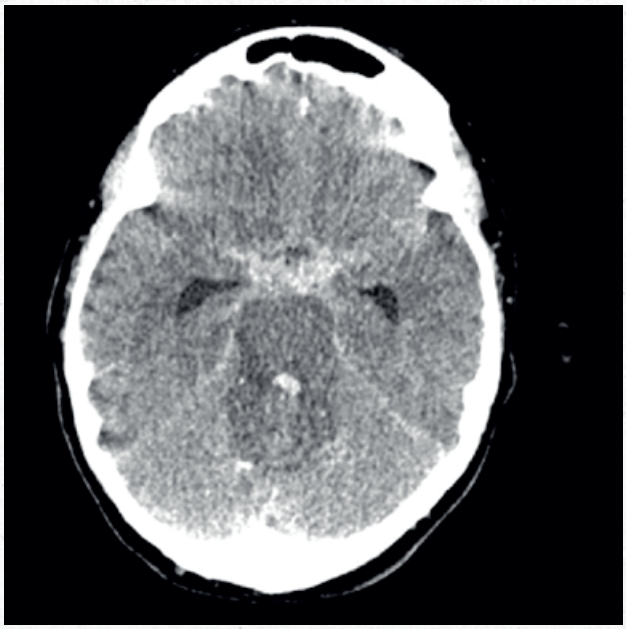


Figura 1

TAC craneal que muestra la presencia de una HSA Fisher IV.

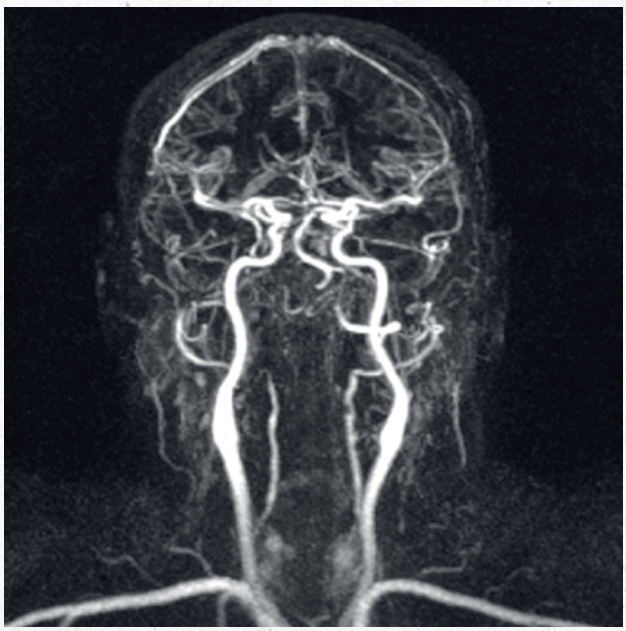


Figura 2

AngioRNM del polígono de Willis que muestra dilataciones aneurismáticas y estenosis intracraneales focales múltiples.

REFERENCIAS

- Moragas, M., Martínez-Yélamos, S., Majós, C., Fernández-Viladrich, P., Rubio, F., & Arbizu, T. (2011). Rhombencephalitis: a series of 97 patients. Medicine, 90(4), 256–61.
- Pamfil, C., Fanouriakis, A., Damian, L., Rinzis, M., Sidiropoulos, P., Tsivgoulis, G., Boumpas, D. T. (2015). EULAR recommendations for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus vs usual care: results from two European centres. Rheumatology (Oxford, England), 54(7), 1270–8.

Dra. Elena Fonseca Hernández
Servei Neurologia
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Hospital Clínic de Barcelona

Dr. Jorge Hernández Vara
Servei Neurologia
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Hospital Clínic de Barcelona

Societat Catalana de Neurologia

FUNDACIÓ SCN
c/ Calvet 30, 08021 Barcelona
Telèfon: 93 201 75 71 | scn@suportserveis.com
www.scn.cat