

PREVENCAM: Estudi d' Estratègies Terapèutiques i de Prevenció per a la Cefalea per Abús de Medicació

Sol·licitud de Beca Ajut a Projectes de Recerca de la
Societat Catalana de Neurologia

BECA SCN: Convocatòria 2014

Marta Torres Ferrús

Unitat de Cefalees i Dolor Neurològic
Hospital Vall d'Hebrón – VHIR

Barcelona, a 9 de Desembre de 2014

Al Comitè Científic de la Societat Catalana de Neurologia,

Sóc Marta Torres Ferrús, una neuròloga jove formada en el Servei de Neurologia de l'Hospital Vall d'Hebrón i on també tinc la sort de continuar treballant i formant-me. Crec que el seu moment vaig triar fer-me metge perquè m'importen les persones, i que quan vaig decidir especialitzar-me en neurologia ho vaig fer perquè les neurociències són un camp encara amb molts interrogants que proporcionen un espai per a la investigació; tot i que a vegades aquests limiten les opcions terapèutiques per als nostres pacients. Probablement bona part dels neuròlegs ho som perquè volem conèixer o descobrir "com funciona en cervell?" i aquí és on indubtablement entra en joc la investigació. A nivell personal sempre m'han despertat un especial interès la patologia neurològica deguda a les alteracions de la funcionalitat del sistema nerviós, i en concret, els trastorns paroxístmics com la epilèpsia, la migranya o la distonia; en els que he realitzat les meves primeres comunicacions científiques.

En la etapa final de la etapa final de la residència he tingut la oportunitat de col·laborar amb la activitat investigadora de la Unitat de Cefalees. La migranya és la patologia en què conflueixen els meus dos interessos professionals principals: conèixer el funcionament cerebral i alhora poder ajudar a millorar la qualitat de vida de les persones. Per això, després d'acabar la residència estem fent un esforç per tal de buscar els mitjans per a poder continuar formant-me com a investigadora, però no està sent fàcil. Tot i que la migranya és la malaltia neurològica més freqüent, els mitjans econòmics dedicats a la investigació d'aquesta són encara minoritaris. Tampoc és fàcil seguir formant-me a Catalunya, ja que la majoria d'ajudes per a personal que s'ofereixen estan destinades a realitzar estades en un país diferent al d'origen. Per això considero que beques com la de la Societat Catalana de Neurologia, que dona suport a la investigació i als investigadors catalans és essencial per potenciar la recerca del nostre País.

L'Hospital Vall d'Hebrón conta amb una consulta especialitzada en cefalees que a més de donar una formació clínica especialitzada, dedica un gran esforça a la investigació clínica i bàsica en el camp de les cefalees. Actualment, gràcies al suport del Dr. Álvarez-Sabin i de la Dra. Pozo-Rosich, he estat mereixedora d'una beca Post-MIR Obra Social "la caixa" que em permetrà continuar la meva formació clínica i investigadora en aquesta unitat, i presentar-ne els resultats en forma de Tesis Doctoral.

Per tot el prèviament exposat, presento el següent projecte amb la voluntat de col·laborar en augmentar el coneixement dels mecanismes que influeixen en l'abús de medicació analgèsica, un dels principals factors per a la cronificació de les cefalees i així, poder trobar l'estratègia que amb millor garantia d'èxit per al tractament. Espero que considerin el projecte del seu interès i sigui l'elegit per a la concessió de la Beca d'ajut a la investigació Bàsica.

Atentament,

Dra. Marta Torres Ferrús
Unitat de Cefalees i Dolor Neurològic – Servei de Neurologia
Hospital Universitari Vall d'Hebrón - VHIR, Barcelona

ÍNDEX

pàgina

1. INTRODUCCIÓ	4
2. INTERÈS DE LA INVESTIGACIÓ	5
3. OBJETIUS	5
3.1. Hipòtesi.....	5
3.2. Objectiu principal.....	5
3.3. Objectiu secundari.....	5
4. MATERIALS I MÈTODES	6
4.1. Diseny de l'estudi	6
4.2. Pacients.....	6
4.3. Mida de la mostra.....	7
4.4. Protocol clínic.....	7
4.5. Estudi neuroimatge amb PET.....	7
4.6. Anàlisi i tractament de dades.....	8
4.7. Limitacions de l'estudi.....	8
5. PLA DE COMUNICACIÓ DELS RESULTATS	8
6. MEMÒRIA ECONÒMICA	8
7. CRONOGRAMA I DESENVOLUPAMENT	8
8. EQUIP D'INVESTIGACIÓ	9
9. BIBLIOGRAFIA	11

1. INTRODUCCIÓ

L'última edició de la Classificació Internacional de les Cefalees (1) defineix la cefalea per abús de medicació simptomàtica (CAM) com aquella que apareix quinze o més dies al mes com a conseqüència de l'abús habitual de medicació aguda o simptomàtica contra la cefalea (durant 10 o més dies al mes, segons el fàrmac) en un període superior a tres mesos; i que acostuma, tot i que no sempre, millorar al suspendre l'abús d'analèsics. Habitualment, la CAM coexisteix amb una altra cefalea primària com la migranya o la cefalea de tensió i pot jugar un paper crucial en la transformació d'aquestes en cefalees cròniques, amb la conseqüent disminució en la qualitat de vida i augment de la discapacitat per als pacients (2). Així, en la pràctica clínica l'escenari més comú és el del pacient amb migranya episòdica (ME) que presenta un sobreús d'un o més tipus de medicació analgèsica, augmentant el nombre de dies de cefalea i, per tant, presentant cronificació d'aquesta. Es tracta d'una condició infradiagnosticada, amb una prevalença estimada del 1-2% de la població general (3), encara que en una consulta especialitzada en cefalea, la prevalença de CAM pot ser superior al 30% (4).

Però els mecanismes fisiopatològics que produeixen la CAM es desconeixen. Es postula que el sobreús de medicació analgèsica produiria una alteració de diversos components del sistema nociceptiu trigeminal i contribuiria a l'augment en la freqüència de mal de cap. Estudis neurofisiològics, neuroquímics i de neuroimatge funcional apunten a la hiperexcitabilitat a nivell cortical i perifèric com a principal mecanisme subjacent (5). A més, la base fisiopatològica podria ser compartida amb la d'altres trastorns per abús de substàncies (6).

El diagnòstic del sobreús de medicació analgèsica és extremadament important en aquests pacients, però, no hi ha consens sobre l'estratègia per suspendre'ls o l'ús de tractaments preventius amb fàrmacs neuromoduladors.

Les tècniques de neuroimatge funcional en pacients amb cefalees primàries han revolucionat el nostre coneixement, ja que ens han permès localitzar les anomalies dels diferents tipus de cefalees primàries. Però hi ha pocs estudis que exploren la relació entre funcionalitat cerebral i CAM. Fumal et al. (7) va demostrar mitjançant tomografia amb emissió de positrons (PET) en pacients amb CAM, àrees de hipometabolisme que inclouen el tàlem bilateral, còrtex orbitofrontal, gir cingulat anterior, insula ventral, estriat ventral i lòbul parietal inferior dret; i que normalitzaven després de la retirada de la medicació analgèsica, a excepció del còrtex orbitofrontal, implicat en mecanismes de dependència. Aquests resultats van ser replicats per Grazi et al. (8) mitjançant ressonància magnètica funcional i Di et al. (9) també va trobar diferències en el metabolisme cerebral de glucosa mitjançant PET de pacients amb MC i CAM respecte als pacients que no complien criteris de abús o no utilitzaven medicació analgèsica.

En un estudi previ realitzat per aquest grup de recerca (10,11), vam demostrar realitzant un SPET-IBZM en pacients amb migranya episòdica, crònica i CAM, que aquells pacients que només prenen un tractament preventiu però que no suspenien l'abús del tractament analgèsic no milloraven la distribució dels receptors dopaminèrgics cerebrals, mantenint una redistribució cortical dels mateixos que és característica del metabolisme cerebral observat en les addiccions.

El nostre objectiu principal és comparar dues estratègies terapèutiques per a la deshabitució de l'ús de fàrmacs analgèsics en pacients diagnosticats amb cefalea per abús de medicació, i analitzar variables epidemiològiques,

clínicas, psicològiques, i de neuroimatge amb PET en ambdós grups. Esperem identificar diferències entre els pacients abans i després de la deshabitució, que ens ajudin a comprendre millor els mecanismes implicats en l'abús de fàrmacs analgèsics i trobar l'estratègia que garanteix més èxit en la deshabitució de l'abús d'analgèsics.

2. INTERÈS DE LA INVESTIGACIÓ

Identificar les diferències epidemiològiques, clíniques, psicològiques, i de neuroimatge entre pacients que realitzen o no abús de medicació analgèsica i el possible canvi després de la retirada de la mateixa pot ser crucial per a comprendre els mecanismes fisiopatològics subjacents a la CAM. Sens dubte, la millor comprensió de la fisiopatologia de la CAM pot ajudar-nos a desenvolupar estratègies terapèutiques adequades per a aquests pacients recolzades en evidència científica. Per exemple, mitjançant l'ús de fàrmacs profilàctics que actuïn selectivament sobre els mecanismes implicats o identificant els pacients que presenten més risc de recaiguda després de la suspensió de la medicació analgèsica.

3. OBJETIUS

3.1. Hipòtesi

L'abús de medicació analgèsica produeix una alteració de diversos components del sistema nociceptiu que contribueix a l'augment en la freqüència, intensitat i durada de la cefalea en pacients amb migranya. Aquests pacients presenten anomalies metabòliques derivades tant dels canvis produïts en la funcionalitat del sistema nociceptiu com amb els relacionats amb el propi abús de substàncies. A més, es postula que el sobreús de medicació analgèsica interfereix en l'acció dels tractaments farmacològics preventius, el que explica l'escassa resposta en aquests pacients.

La nostra hipòtesi d'estudi és que la persistència en l'abús d'analgèsia es relaciona amb una manca d'acció dels fàrmacs preventius i menor millora clínica dels pacients. Proposant diferents estratègies terapèutiques i comparant variables clíniques i de neuroimatge en pacients diagnosticats de CAM podrem definir la millor la fisiopatologia i l'estratègia més eficaç per a aquests pacients.

3.2. Objectiu principal

Determinar la influència de l'abús de medicació analgèsica en l'eficàcia del tractament farmacològic preventiu en pacients amb cefalea per abús de medicació, comparant estratègies terapèutiques.

3.3. Objectius secundaris

1. Avaluat les característiques clíniques dels pacients amb CAM, migranya crònica, migranya episòdica.
2. Analitzar els canvis en les característiques clíniques dels pacients amb CAM abans i després de la deshabitució
3. Analitzar els canvis en el metabolisme cerebral utilitzant PET a la CAM abans i després de la deshabitució.
4. Comparar els resultats obtinguts en l'estudi del metabolisme cerebral utilitzant PET amb un grup de pacients amb migranya crònica sense abús de medicació analgèsica.

4. MATERIALS I MÈTODES

4.1. Disseny de l'estudi

Es tracta d'un estudi longitudinal prospectiu de 12 mesos de durada en què es comparessin estratègies terapèutiques en els pacients amb CAM: únicament iniciant un tractament farmacològic preventiu o retirant el fàrmac d'abús més de realitzar un tractament preventiu. Això es compararà a nivell basal amb pacients diagnosticats de migranya episòdica i migranya crònica.

4.2. Pacients

Aquest és un estudi no remunerat. S'inclouran de forma consecutiva pacients adults atesos a la Unitat de Cefalees del Servei de Neurologia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron que compleixin tots els criteris d'inclusió i cap d'exclusió.

Criteris inclusió

- Adults majors de 18 anys.
- Compliment dels criteris diagnòstics de la 3a edició de la Classificació Internacional de Cefalees (versió beta) per migranya crònica.
- Compliment dels criteris diagnòstics de la 3a edició de la Classificació Internacional de Cefalees (versió beta) per cefalea per abús de medicació simptomàtica.
- No utilització tractaments farmacològics preventius per a la migranya en el moment de incusió.
- Signatura del consentiment informat

Criteris exclusió

- Contraindicació per al tractament amb amitriptilina o topiramata
- Presència de lesions estructurals o altres trastorns neurològics que afecten el sistema nerviós central
- Presència de malalties mèdiques greus
- Presència de malalties psiquiàtriques majors
- Presència de trastorn per dependència a altres substàncies diferents a la medicació analgèsica (inclòs el tabac).
- Embaràs o període de lactància

Grups d'estudi

- Cefalea amb Abús de medicació que inicien tractament preventiu i suspensen medicació analgèsica (casos)
- Cefalea amb Abús de medicació que inicien tractament preventiu i no suspensen medicació analgèsica (controls)

Els resultats es contrastaran amb un grup de pacients amb migranya crònica sense abús de medicació que inicien tractament preventiu (grup contrast)

4.3. Mida de la mostra

Per detectar diferències significatives entre abans i després de la deshabitació en alguna de les escales de valoració, si volem aconseguir una potència del 80% amb un interval de confiança del 95% en una anàlisi estadística aparellada, serà necessari incloure un mínim de 10 pacients per grup d'estudi.

La Unitat de Cefalea de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron visita uns 2000 pacients anuals dels quals més de 500 són primeres visites. Encara que la prevalença de la CAM és de 1-2%, al ser una unitat de referència, aproximadament un 25% dels pacients visitats realitzen un abús d'analgèsics o pateixen una migranya crònica.

4.4. Protocol clínic

Tots els pacients seran diagnosticats mitjançant l'anamnesi i exploració neurològica habitual per un neuròleg especialista en el diagnòstic i tractament de les cefalees. Després de la valoració, signatura del consentiment informat i inclusió en l'estudi, es realitzarà entrevista semiestructurada on, mitjançant un qüestionari, es recolliran les variables sociodemogràfiques, dades sobre el diagnòstic de cefalea, ús de medicació analgèsica i discapacitat en relació a la cefalea. Es realitzaran, a més, escales autoaplicades per valorar la discapacitat i l'impacte de la cefalea en la seva vida. S'utilitzaran les escales: MIDAS (per avaluar la discapacitat), HIT-6 (per avaluar l'impacte de la cefalea en la seva vida) i HADS (per avaluar ansietat i depressió).

En tots els grups, es recomanarà iniciar tractament preventiu amb topiramà 100mg / dia + amitriptilina 10 mg / dia. Un subgrup de pacients amb abús de medicació, seran randomitzats per mantenir o suspendre el de sobreús de medicació analgèsica. Això es mantindrà durant 3 mesos.

A tots els pacients inclosos en els diferents grups es realitzarà una avaluació inicial i una altra després de realitzar el tractament preventiu +/- suspensió del fàrmac d'abús. Aquesta segona avaluació serà després d'un període de seguiment de 3 mesos durant els quals els pacients completaran un calendari de la freqüència de la cefalea i calendari d'ús de medicació preventiva i aguda. En finalitzar els 3 mesos de seguiment, es sol·licitarà als pacients que tornin a realitzar les escales autoaplicades (MIDAS, HIT-6 i HADS).

4.5. Protocol de neuroimatge

Es realitzarà un estudi amb PET i contrast 18F-FDG (2-18Fluoro-2-desoxi-D-glucosa). S'avaluaran un mínim de 5 dels 10 pacients inclosos per grup. Cada grup serà avaluat en dues ocasions: basal i als 3 mesos (després de la deshabitació). La prova es realitzarà després d'unes 72 hores després d'un atac de cefalea i sense dolor. Es realitzarà una quantificació de l'estudi amb PET, que consisteix a extreure un índex numèric com a expressió de la funció fisiològica de l'òrgan a estudiar, en aquest cas el cervell. Per fer-ho, s'utilitzen les anomenades VOIs (volume of interest) que consisteix en seleccionar una regió de la imatge que ens interessa estudiar i comparar en referència a mapes estandaritzats cerebrals.

4.6. Anàlisi i tractament de les dades

Es crearà una base de dades amb la informació clínica i d'exploracions complementàries. L'anàlisi descriptiva i la comparació de les dades es realitzaran utilitzant el programari IBM SPSS Statistics v21.0. Es compararan variables clíniques i de neuroimatge de manera aïllada en el grup diagnosticats amb CAM mitjançant tests aparellats i després es compararan també amb els grups diagnosticats amb migranya crònica mitjançant proves per a mostres independents i models de regressió multivariant ajustats en cas necessari. Es considerarà estadísticament significatiu un p-valor inferior a 0,05 en totes les proves.

4.7. Limitacions de l'estudi

Les limitacions d'aquest estudi podrien estar en relació , sobretot, a la possible mala tolerància al tractament preventiu i, d'altra banda, al compliment de la recollida de les dades en el calendari part del pacient, tot i que donat que es tracta d'un període curt (3 mesos) i que la majoria dels pacients ja realitzen un calendari de forma habitual, seria difícil. Per últim, degut a la falta d'estudis previs en PET i CAM, i al relatiu baix nombre de pacients que es podran incloure, aquest serà considerat com un estudi pilot, i caldrà ser caut en la interpretació dels resultats.

5. PLA DE COMUNICACIÓ DELS RESULTATS

Es preveu realitzar difusió dels resultats obtinguts a través de la comunicació en congressos específics (2 congressos nacionals - Reunió Anual de la Societat Catalana de Neurologia i Reunió de la Societat Espanyola de Neurologia, així com en un congrés internacional). A més es presentarà la en forma d'article original en una revista especialitzada d'elevat impacte.

6. MEMÒRIA ECONÒMICA

La dotació econòmica de la beca es destinarà principalment a la realització dels estudis amb PET cerebral.

7. CRONOGRAMA I DESENVOLUPAMENT

El projecte compta amb tot el personal indicat en l'apartat 9. Es realitzarà conjuntament amb investigadors de diferents especialitats i serveis per permetre una integració adequada de les exploracions a realitzar i els resultats obtinguts.

- La valoració neurològica es realitzarà en les consultes de la Unitat de Cefalea del Servei de Neurologia - VHIR.
- L'estudi de neuroimatge es realitzarà en la Unitat de PET del Servei de Medicina Nuclear HUVH.

mes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1. Reclutament de pacients (PPR; MTF)												
2. Intervenció i seguiment (PPR; MTF; CRA)												
3. Realització i Anàlisi PET (CLB; GCB)												
3. Anàlisi de dades (GCB; MQL)												
4. Comunicació de resultats (PPR; MTF)												

8. EQUIP INVESTIGADOR

En un estudi previ realitzat per aquest grup de recerca, vam demostrar en realitzar un SPET amb IBZM en pacients amb migranya episòdica, crònica i CAM, que aquells pacients que només prenen un tractament preventiu però que no suspènien l'abús del tractament analgèsic no milloraven la distribució dels receptors dopaminèrgics cerebrals, mantenint una redistribució cortical dels mateixos que és característica del metabolisme cerebral observat en les addiccions. Això ens serveix com a origen de la hipòtesi terapèutica: si no se suspèn la medicació analgèsica, és a dir, el fàrmac d'abús, no millora clínicament. És a dir, que per poder obtenir un bon resultat terapèutic és indispensable suspendre el fàrmac d'abús i realitzar un tractament preventiu.

Pozo Rosich P, Cuberas Borros G, Lorenzo Bosquet C, Gomez Baeza S, Alvarez Sabin J, Castell J. **Neuroimagen con IBZM-SPECT en cefalea por abuso de medicación (CAM) antes y después de la deshabitación.** LXIV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona. Noviembre 2012.

Gomez Baeza S, Roncero Alonso C, Jacas Escarcelle C, Lorenzo Bosquet C, Casas M, Alvarez-Sabin J, Castell Conesa J, Pozo Rosich P. **Rendimiento neuropsicológico en pacientes con cefalea por abuso de medicación (CAM) antes y después de la deshabitación.** LXIV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona. Noviembre 2012.

Patricia Pozo Rosich

Especialista en Neurologia
Facultatiu Especialista Servei de Neurologia, Hospital Vall d'Hebrón.
Investigadora Principal

Marta Torres Ferrús

Especialista en Neurologia
Contracte VHIR – personal d' investigació. Servei de Neurologia, Hospital Vall d'Hebrón.
Investigadora Principal

Carles Lorenzo i Bosquet

Especialista en Medicina Nuclear
Facultatiu Especialista Servei de Medicina Nuclear, Hospital Vall d'Hebrón
Co-Investigador

Gemma Cuberas Borros

Ingeniera en Telecomunicacions
Contracte VHIR – personal d' investigació, Servei de Medicina Nuclear, Hospital Vall d'Hebrón.
Co-Investigadora

Carlos Roncero Alonso

Especialista en Psiquiatria
Facultatiu Especialista Servei de Psiquiatria, Hospital Vall d'Hebrón.
Co-Investigador

Manuel Quinatana Luque

Bioestadística
Contracte VHIR – personal d' investigació. Servei de Neurologia, Hospital Vall d'Hebrón.
Co-Investigador

9. BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Carod-artal FJ, Irimia P, Ezpeleta D. factores de riesgo y tratamiento. *Rev Neurol*. 2012;54(10):629–37.
3. Colas R, Munoz P, Temprano R, Gomez C, Pascual J. Chronic daily headache with analgesic overuse: Epidemiology and impact on quality of life. *Neurology*. 2004;62(8):1338–42.
4. Bigal M, Rapoport A, Sheftell F, Tepper S, Lipton R. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre-clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia*. 2004;24:483–90.
5. Srikiatkachorn A, Maneesri S, Supornsilpchai W, Storer RJ. Headache Currents Pathophysiology of Medication Overuse Headache — An Update. *Headache*. 2013;204–10.
6. Calabresi P, Cupini LM. Medication-overuse headache: similarities with drug addiction. *Trends Pharmacol Sci*. 2005;26(2):62–8.
7. Fumal A, Laureys S, Di Clemente L, Boly M, Bohotin V, Vandenheede M, et al. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain*. 2006;129(Pt 2):543–50.
8. Grazi L, Chiapparini L, Ferraro S, Usai S, Andrasik F, Mandelli ML, et al. Chronic migraine with medication overuse pre-post withdrawal of symptomatic medication: clinical results and FMRI correlations. *Headache*. 2010;50(6):998–1004.
9. Di W, Shi X, Zhu Y, Tao Y, Qi W, Luo N, et al. Overuse of paracetamol caffeine aspirin powders affects cerebral glucose metabolism in chronic migraine patients. *Eur J Neurol*. 2013;20(4):655–62.
10. Pozo Rosich P, Cuberas Borros G, Lorenzo Bosquet C, Gomez Baeza S, Alvarez Sabin J, Castell J. Neuroimagen con IBZM-SPECT en cefalea por abuso de medicación (CAM) antes y después de la deshabitación. LXIV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología. 2012.
11. Gomez Baeza S, Roncero Alonso C, Jacas Escarcelle C, Lorenzo Bosquet C, Casas M, Alvarez-Sabin J, et al. Rendimiento neuropsicológico en pacientes con cefalea por abuso de medicación (CAM) antes y después de la deshabitación. Rendimiento neuropsicológico en pacientes con cefalea por abuso de medicación (CAM) antes y después de la deshabitación. 2012.