

ISSN 2013-1186

NÚMERO

30

OCTUBRE
2016

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	6
3	En el punt de mira	12
4	Article de revisió	20
5	Plans directors i l'SCN	25
6	Neurologia catalana al món	29
7	Què hem après al darrer Congrés Internacional...? 12th European Congress Of Epilepsy	32
8	L'entrevista	35
9	El Racó del Resident	37
10	Històries de la història de l'SCN	40
11	El racó literari	42
12	El català neurològic és fàcil	43
13	Bústia	44
14	Repte en neuroimatge	46



MEMBRES D'HONOR

Dr. Josep M^a Aragonés Ollé
Dr. Lluís Barraquer-Bordas
Dr. Agustí Codina Puiggrós
Dr. Emilio Fernández-Alvarez
Dr. Josep M^a 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**

EDITORS DEL BUTLLETÍ

Dr. Yaroslau Compta **Editor en Cap**
Dr. Eveli Peral
Dr. Jerzy Krupinski

Dr. Francesc Purroy
Dr. Adrià Arboix
Dra. Judith Navarro

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 / Aida Pauner **Suport Serveis**
butlletisch@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

Benvolgudes/Benvolguts,

Durant aquests primers mesos, com a President, he rebut per part de diverses persones un comentari comú: si percebo el pes de la responsabilitat de tots els anys d'història d'una Societat centenària. N'és veritat, però també m'he impregnat de l'entusiasme d'una Societat que ha fet grans canvis en els darrers anys. Ja som, sobradament, més de 500 socis, gaudim d'una reunió anual consolidada, el grups d'estudi cada cop tenen més activitats i de millor qualitat i la formació està encapçalada pel V curs de Formació en Neurologia Clínica. A més, el nostre butlletí és referència per la seva qualitat i les reunions biennals per tot el territori són un fet. Totes aquestes fites no només han estat gràcies al treball i visió de molts presidents i juntes prèvies sinó també a la inquietud de tots els neuròlegs catalans. En el meu camí personal fins arribar a president he gaudit de l'amistat i de la convivència amb les juntes de tres presidents fonamentals per a les fites aconseguides en la segona dècada del segle XXI: Drs. Adrià Arboix, Oriol de Fàbregues i Jurek Krupinski. Amb tots ells he viscut la celebració del centenari, la consolidació dels grups d'estudi i la internacionalització de la Societat. Ara la nostra junta agafa el repte de treballar per una Societat avantguardista amb molts reptes de país que ha de lluitar per a ser referent també en la formació continuada dels seus socis, en l'acreditació de capacitats i en les decisions estratègiques sobre el maneig de les persones amb malalties neurològiques.

Amigues, amics,

Us fem a mans una nova edició (la que fa 30) del nostre Butlletí "Neurologia Catalana". A nivell de continguts el fet és que en escassos tres mesos des del darrer número s'han acumulat temes en escriure i encara just al tancament de la present entrega hi ha qüestions que inevitablement ja restaran pendents per al proper número, que desitjem llançar ben aviat.

Com a novetats recollides a la ja consolidada "En el punt de mira", trobareu la identificació de perfils electroencefalogràfics en relació al pronòstic de les mioclònies post-aturada cardíaca, la variabilitat genètica a la demència del Parkinson, el sorgiment d'un potencial biomarcador per a l'atròfia multisistèmica i la tan comentada publicació de l'assaig clínic en fase I-IIa d'aducanumab i el seu efecte sobre les plaques d'amiloide mesurat mitjançant PET. Us recomanem molt, doncs, la lectura de sengles comentaris escrits per experts de casa nostra en les respectives matèries, com ara els Drs. Gaig i Clarimon i les Dres. Martí i Sánchez del Valle.

En aquest número tant "La controvèrsia" com "Què hem après al darrer congrés internacional de ..." giren entorn de l'epilèpsia. No us perdeu el debat entorn l'ús precoç dels nous antiepilèptics entre els Drs. Toledo i Molins, així com la ressenya del més destacable del darrer congrés europeu d'epilèpsia a càrrec de la Dra. Carreño.

La cefalea i concretament la relacionada amb l'abús d'analgèsics, és la protagonista del nostre article de revisió en aquest número, on la Dra. Torres, guanyadora de la beca SCN 2014 i la Dra. Pozo, referent en el camp, revisen el tema per a nosaltres.

També trobareu la segona entrega de la secció dedicada als Plans Directors, aquest cop entorn a l'atenció a l'Alzheimer i les altres demències, així com un nou i interessant cas presentat des de l'Hospital

EDITORIAL

Germans Tries al "Racó del resident" (Dr. Ciurans) i la resolució del darrer "Repte en neuroimatge" (Drs. Graus i Escudero) junt a un de nou a càrrec dels companys de l'Hospital de Sant Joan de Déu d'Esplugues i Son Llätzer de Palma de Mallorca (Dr.s Muchart i Ortigoza, i Dres. Pérez-Dueñas, Rebollo i Azua). Sense oblidar l'entrevista, on hem tingut l'oportunitat de compartir les experiències i opinions del Dr. Montalban.

I, com número rere número, tenim la sort de poder comptar amb la inestimable col·laboració del Dr. Arboix a les ja clàssiques seccions "Racó literari", "Històries de la història de la SCN" (en aquest cas dedicada al Dr. Barraquer i Roviralta) i "El català neurològic és fàcil" (en ple rebombori per la diacrisi catalana, us aconsello el recordatori de l'ús del

guionet en termes neurològics!).

Però, com comento més amunt, encara no hem acabat de tancar la present edició i ja tenim en marxa el següent número on retrem un homenatge al malaguanyat Dr. Rosich, farem un repàs del darrer congrés de l'ECTRIMS (Londres, 14-17 de setembre) i recollirem el més destacable de la IV reunió biennal de la SCN celebrada a Tarragona el dia 6 d'octubre.

Així doncs, fins aviat!

LA CONTROVÈRSIA

ÚS PRECOÇ DELS NOUS ANTIEPILÈPTICS



PROS

Dr. Manuel Toledo

Unitat d'Epilèpsia
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona

INTRODUCCIÓ

El desenvolupament de fàrmacs antiepilèptics (FAEs) se ha vist incrementat significativament en els últims 30 anys. Els FAEs comercialitzats durant aquests anys presenten una sèrie de propietats farmacològiques que han motivat la denominació dels mateixos com a nous FAEs. S'han establert diferents generacions segons el desenvolupament dels mateixos. La primera generació són els denominats FAEs clàssics amb molts anys de desenvolupament, i posteriorment es desenvolupà una segona generació fins al levetiracetam. Després d'aquesta generació es desenvoluparen noves alternatives com la pregabalina, lacosamida, zonisamida, eslicarbazepina, rufinamida, perampanel i retigabina. Finalment, la quarta generació són aquells encara per comercialitzar entre els quals destaca brivaracetam¹. Les necessitats d'aportació terapèutica es basen en les demandes d'aproximadament el 30% dels pacients amb epilèpsia que no controlen les seves crisis i més de la meitat que pateixen els efectes adversos de les teràpies antiepilèptiques². A pesar d'això, el desenvolupament de FAEs s'ha focalitzat fonamentalment en el control total de les crisis epilèptiques dels pacients, no hi ha evidències a favor de que els nous FAEs incrementin l'eficàcia. No obstant això, hi ha diversos factors que conviden a utilitzar els nous FAEs en molts pacients¹⁻³.

ASPECTOS FARMACODINÁMICOS

MECANISMOS DE ACCIÓN

Aproximadament, el 70% dels pacients diagnosticats amb epilèpsia tindràn una resposta òptima al tractament amb qualsevol FAE. No obstant això, sent el objectiu del tractament de la

epilèpsia el obtenir la llibertat de crisis en absència d'efectes adversos limitants en la vida del pacient, només la meitat dels pacients logra mantenir el primer FAE que se li prescriu a llarg termini^{3,4}. Actualment, tots els FAEs de primera generació i molts dels de segona generació tenen la seva aprovació per a l'ús en monoteràpia en tots els tipus d'epilèpsia respecte a un nombre menor de els de tercera generació, i per això, a més de per la experiència acumulada a llarg termini de molts anys se continuen prescribint amb freqüència els FAEs clàssics com a primera opció². Atès a les raons de mecanisme d'acció, la gran majoria dels FAEs de nova generació aporten alternatives al mecanisme d'acció de les primeres generacions per obtenir una millor eficàcia en absència d'efectes adversos per saturació del mecanisme anticrisis⁵. Això és crucial per aquells pacients en els quals existeix la necessitat d'utilitzar dos o més FAEs en els quals la gran varietat de mecanismes d'acció dels quals disposem permet utilitzar dianes sense necessitat de patir la necessitat dels efectes neuro tòxics de la sobrecarga farmacològica⁶.

EFICACIA

Com ja s'ha comentat anteriorment, cap dels FAEs actualment disponibles ha demostrat una eficàcia superior a l'altre en estudis aleatoritzats, ni tan sols s'ha aconseguit trobar quin dels quals mostra una millor efectivitat en la majoria dels pacients amb epilèpsia, i s'ha de personalitzar cas per cas⁷. Alguns FAEs de primera generació tenen una indicació en síndromes específics, ja que han demostrat tenir una bona resposta al tractament, i per això, no s'han realitzat estudis clínics amb els nous FAEs en aquests síndromes. No obstant això, hi ha algunes experiències i estudis en

LA CONTROVÉRSIA

los que se han mostrado eficaces en el control de crisis que no han respondido a las primeras líneas de tratamiento, como la zonisamida o el perampanel en epilepsias generalizadas^{7,8}.

SEGURIDAD

La toxicidad y efectos adversos más típicos y frecuentes atribuibles a los diferentes FAEs suelen estar relacionados con los hallazgos encontrados durante las primeras fases de desarrollo del fármaco⁶. Sin embargo, el uso en práctica clínica habitual con el seguimiento a largo plazo también nos hace detectar otros efectos secundarios propios de los FAEs, aunque a veces de forma tardía cuando no se pueden revertir⁶. En este sentido, sabemos que el uso crónico o durante la gestación de algunos FAEs clásicos se asocia a problemas de salud relevantes a largo plazo, como ejemplo tenemos las osteopenia o dislipemias asociados al uso de FAEs inductores enzimáticos, y que se desconocen con los últimos FAEs^{9,10}. Sin embargo, algunos de los efectos secundarios descritos con cualquier FAE como la pérdida de agudeza visual con vigabatrina que se detectó tras varios años después de su comercialización, la alteración de la pigmentación cutánea y retina descrito con la retigabina o los retrasos cognitivos de hijos de madres expuestas a valproato durante la gestación, son algunas de las alertas que pueden inducir al uso prudente de los FAEs de última generación¹¹. Sin embargo, si consideramos el perfil y frecuencia de efectos adversos descritos en los FAEs clásicos durante su desarrollo, en la actualidad serían fármacos que difícilmente serían comercializados. Incluso, los pacientes en los que se testaron los FAEs de primera y segunda generación no serían asumibles en los ensayos clínicos actuales por la protección de la seguridad del paciente⁶. Es decir, efectos adversos como discrasias sanguíneas, encefalopatías, reacciones psiquiátricas o hepatotoxicidad serían difícilmente asumibles en el desarrollo de los FAEs de cuarta generación¹². De otra forma, el desarrollo de los nuevos FAEs han demostrado mayor eficacia en modelos preclínicos, pero se ha justificado fundamentalmente en que han presentado un mejor perfil de seguridad que los FAEs existentes. Por lo tanto, aunque con precaución el uso de nuevos FAEs parece justificado ante la potencial aparición de efectos adversos a corto y largo plazo. Hay que recordar que los efectos secundarios pueden ser más influyentes en la calidad de vida de un paciente que las propias crisis⁴.

ASPECTOS FÁRMACOCINÉTICOS

METABOLISMO

Quizás la diferencia fundamental y la justificación en la denominación entre los FAEs clásicos y nuevos, se basa en las propiedades farmacocinéticas de los mismos^{5,12}. De forma general, los FAEs clásicos muestran mayor variabilidad en la absorción intestinal y el volumen de distribución. También tienen mayor tendencia a fijarse a proteínas plasmáticas¹². Muestran normalmente una importante actividad metabólica sobre el sistema del citocromo hepático e incluso la glucuronización. Y finalmente su metabolismo y excreción suele ser fundamentalmente hepática⁵. Estos problemas fueron evitados con el desarrollo de los FAEs de segunda generación que en general muestran altas tasas de absorción, altos volumen de distribución, poca actividad metabólica hepática y excreción mayoritariamente renal. Los últimos avances en farmacología favorecen que las curvas cinéticas del FAE sean más lineales, lo que implica que la eficacia y seguridad durante la titulación sea más predecible¹². En la fase de mantenimiento, los FAEs de última generación muestran mayor vida media en sangre, lo que permite que su dosificación sea en una o dos tomas diarias, mientras que los previos normalmente requieren de 2 a 3 tomas diarias, hecho que impacta en la calidad de vida de los pacientes y en la adherencia al tratamiento¹².

INTERACCIONES

Las acciones metabólicas enzimáticas tanto inhibitorias como inductoras sobre el sistema del citocromo hepático, provocan que los fármacos puedan favorecer la aparición de interacciones con otros aumentando la toxicidad o disminuyendo la eficacia de los mismos. De forma recíproca, aquellos fármacos que son metabolizados por estas vías pueden verse influenciados por otros que actúen sobre el sistema metabólico^{5,6}. Por este motivo, los FAEs de primera generación son más susceptibles a las interacciones farmacológicas. Se ha de tener en cuenta que la epilepsia es una enfermedad que conlleva un tratamiento de por vida, y que existe una alta probabilidad de que los pacientes requieran otras medicaciones que puedan interactuar con el tratamiento antiepiléptico⁶. Los casos más frecuentes son con el uso de anticonceptivos hormonales que pueden ver disminuida su eficacia por la acción de los FAEs inductores enzimáticos o recíprocamente los

LA CONTROVÉRSIA

anticonceptivos con altas dosis de estrógenos pueden disminuir los niveles de algunos FAEs^{5,6}. La segunda generación de FAEs ya evitó en gran medida estas potenciales interacciones, pero las últimas generaciones las han minimizado significativamente.

CONCLUSIÓN

Aparentemente, los FAEs de última generación no muestran mayor eficacia en el control de crisis y se desconocen los efectos tóxicos a largo plazo. Sin embargo, el perfil farmacocinético de los nuevos FAEs así como la seguridad en fases de desarrollo favorece su uso, ya que inciden en la mejor calidad de vida del paciente. No obstante, la prudencia y la evaluación sistemática en el seguimiento debe continuar siendo la regla.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Ben-Menachem E, Sander JW, Privitera M, et al. Measuring outcomes of treatment with antiepileptic drugs in clinical trials. *Epilepsy & Behav.* 2010;18:24-30.
- ² Stokes T, Shaw EH, Juarez-Garcia A, et al. Clinical guidelines and evidence review of the epilepsies: diagnosis and management in adults and children in primary and secondary care. London: Royal College of General Practitioner; 2004.
- ³ Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2012;78:1548-54.
- ⁴ Jacoby A, Snape D, Baker GA. Determinants of quality of life in people with epilepsy. *Neurol Clin.* 2009;27:843-63.
- ⁵ Lason W, Dudra-Jastrzebska M, Rejdak K, et al. Basic mechanism of antiepileptic drugs and their pharmacokinetic/pharmacodynamics interactions: an update. *Pharmacol Reports.* 2011;63:271-92.
- ⁶ Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2012;11: 792-802.
- ⁷ Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369:1000-15.
- ⁸ Trinka E, Marson AG, Paesschen VW. KOMET: an unblinded, randomized, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *Neurology.* 2013;84:1138-47.
- ⁹ Ahmad BS, Hill KD, O'Brien TJ, et al. Falls and fractures in patients chronically treated with antiepileptic drugs. *Neurology.* 2012;79:145-51.
- ¹⁰ Chuang YC, Chuang HY, Lin TK, et al. Effects of long-term anti-epileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia.* 2012;53:120-8.
- ¹¹ Battino D, Landmark CJ, Tomson T. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia.* 2013;54:405-14.
- ¹² Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs)—part 1: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52:927-66.

LA CONTROVÈRSIA

ÚS PRECOÇ DELS NOUS ANTIEPILÈPTICS

2

CONTRES

Dr. Albert Molins

Hospital Universitari Dr. Josep Trueta
Girona

D'antuvi, la meua posició considera com aFAES antics tots aquells de primera i segona generació. Es a dir, fins l'aparició de pregabalina (en general, aquells que no tenen presentació en forma genèrica).

El motiu principal per a dir NO ve donat perquè, a cada moment, els nostres pacients requereixen el fàrmac amb el que tinguem una major experiència tant en efectivitat com en tolerabilitat.

L'aparició d'efectes adversos de difícil maneig com poden ser els psiquiàtrics, especialment els quadres psicòtics, les alteracions miccionals amb retenció urinària, les litiasis renals, les coloracions anormals, a part de sorprenents, poden motivar una complicació extra a pacients i neuròlegs.

L'administració precoç d'un fàrmac amb el que tenim poca o nul·la experiència podria suposar una actuació, si més no temerària de cara al nostre pacient, especialment quan tenim un arsenal terapèutic extens, amb mecanismes d'acció variats que poden ser emprats de forma previa a hipotètiques noves molècules.

En segon lloc, els nous FAES no disposen d'estudis comparatius en front dels FAES de segona generació. Els fàrmacs de segona generació s'havien comparat amb fàrmacs de primera - essencialment carbamacepina, però també fenitoïna i valproic -, i els fàrmacs més nous han seguit en aquesta línia, buscant efectivitats no inferiors però milloria en tolerabilitat. L'excel·lent tolerabilitat de FAES com la lamotrigina o el levetiracetam és el motiu principal pel que les cases comercials han evitat la confrontació directa amb ells.

Si encara volem apurar més en el tema efectivitat, recordarem que els FAES de segona generació, actualment d'ús extens tampoc han demostrat major efectivitat que els de primera, malgrat haver-se mostrat més ben tolerats¹. La novetat no dona una major efectivitat.

En resum, cap dada dona suport a justificar l'ús de FAES nous (pregabalina, lacosamida, eslicarbazepina, retigabina o perampanel) en base a una major efectivitat. En el moment actual, pocs experts optarien per suggerir que qualsevol dels nous FAES és superior en efectivitat i tolerabilitat que, per exemple el levetiracetam.

Les dades dels diversos estudis independents entre experts internacionals, no deixen lloc a dubtes sobre la recomanació de fàrmacs de segona i primera generació, i molt rarament de tercera^{2,3}. Les poques metanàlisis que contempen els fàrmacs de tercera i quarta generació tampoc posen de manifest cap ventatge en efectivitat respecte als de segona⁴. (Tabla 1)

En tercer lloc, els usos d'un fàrmac nou en monoteràpia, sense indicació acceptada, ens situa al llindar de la il·legalitat i d'eventuals conseqüències negatives en cas de complicacions mèdiques, sense una informació contrastada que doni suport a la nostra actuació. La legislació del nostre Estat sobre el tema és pràcticament absent, però a altres països del nostre entorn com Anglaterra es permet la prescripció fora de fitxa tècnica en casos en els que serveixin millor al malalt que les alternatives i que tinguin un suport per evidència o experiència que aval·lin el seu ús⁵. Als Estats Units d'Amèrica la prescripció fora de fitxa tècnica no està prohibida però es prohibeix l'inducció per part dels laboratoris a la seva pràctica i, en general s'aplica a aquells fàrmacs antics que es van comercialitzar fa dècades i que amb els anys han experimentat efectes beneficiosos per als pacients, sense necessitat de assaigs clínics costosos. No obstant la tendència és a no prohibir practiques mèdiques i sí vigilar les promocions dels fabricants⁶. Basant-nos en aquestes idees, sembla més recomanable esperar a que els experts hagin provat el fàrmac i proporcionin dades imparcials que, forçosament haurien d'estar estimulades per les

LA CONTROVÈRSIA

institucions i sense conflictes d'interès que semblen, avui dia, evidents.

En quart lloc, alguns dels fàrmacs nous no tenen un perfil farmacocinètic que els fagi millors que els de segona generació i els seus efectes adversos han motivat, fins i tot, restriccions en el seu ús⁷. Retigabina té una vida mitja curta, fixació elevada a proteïnes, biodisponibilitat del 60% i el seu metabolisme es veu induït per fàrmacs inductors enzimàtics i incrementa el metabolisme de la lamotrigina i la concentració de la digoxina. Eslicarbazepina presenta una certa capacitat d'induir fàrmacs com els anticonceptius, i es veu induïda per FAES inductors enzimàtics; perampanel té una elevada fixació proteica, també disminueix l'efectivitat dels anticonceptius i es veu induït el seu metabolisme per FAES inductors enzimàtics⁸⁻⁹. Només pregabalina i lacosamida poden dir que tenen una farmacocinètica propera a la ideal malgrat tenir algunes interaccions farmacodinàmiques¹⁰.

En cinquè lloc, el potencial de reaccions adverses psiquiàtriques, també presents en alguns dels fàrmacs de segona generació com topiramato i levetiracetam¹¹, són evidents en fàrmacs com el perampanel i la retigabina^{12,13}. De fet, sobre perampanel existeix un *blackbox* a la FDA que adverteix sobre el risc de reaccions psiquiàtriques greus, canvis de comportament i compromís vital¹⁴.

En darrer lloc i, no per això menys important, està l'elevat cost econòmic dels nous FAES que, a nivell de Dosi Diària Diària, arriben a triplicar el cost dels de segona generació (levetiracetam) i a ser fins a 15 vegades superior als dels més antics (fenobarbital). El canvi que es proposa d'oxcarbazepina a eslicarbazepina suposa un cost 4,5 cops superior sense uns avantatges clares que ho justifiquin¹⁵. Probablement, la limitació temporal de la llicència farmacològica, la competència entre diversos fàrmacs i la reducció del temps on les empreses puguin veure els beneficis de les seves molècules, promouen la precocitat en la seva prescripció.

En resum, només en situacions en que l'experiència del neuròleg ho aconsellin, per farmacoresistència o per perfil molt especial, es pot justificar l'ús precoç de fàrmacs de darrera generació. Sembla difícil justificar un ús generalitzat de FAES moderns de forma precoç sense conèixer bé els seus avantatges i inconvenients i les seves conseqüències. Tal i com un neuròleg general evita la prescripció precoç de fàrmacs com la Duodopa®, els nous anticoagulants, immunosupressors a les malalties immunològiques, sembla raonable no fer un ús extensiu de la política d'ús generalitzat de FAES sense prou experiència.

TAULA 1

Probabilitat d'esdevenir un pacient responent (>50% de reducció de crisis) dels diversos FAES, un cop restat l'efecte placebo apreciat a l'assaig

FAE	OR a l'assaig amb millor resposta
Vigabatrina	0.36 (0.25-0.47)
Lamotrigina	0.25 (0.10-0.40)
Gabapentina	0.15 (0.02-0.28)
Topiramato	0.41 (0.24-0.61)
Levetiracetam	0.46 (0.21-0.71)
Oxcarbazepina	0.27 (0.20-0.33)
Zonisamida	0.26 (0.16-0.36)

FAE	OR a l'assaig amb millor resposta
Pregabalina	0.37 (0.28-0.45)
Lacosamida	0.08 (0.18-0.28)
Eslicarbazepina	0.20 (0.04-0.36)
Retigabina	0.14 (0.15-0.23)
Rufinamida	0.23 (-0.02-0.49)
Losigamona	0.12 (0.02- 0.21)

Modificat de Beyenburg et al (4)

LA CONTROVÈRSIA

BIBLIOGRAFIA

- ¹ French JA., Kanner AM., Bautista J., et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2004 ;62(8):1261-73.
- ² Jo M. Wilmshurst, William D. Gaillard, Kollencheri Puthenveetil Vinayan et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*. 56(8):1185-1197, 2015
- ³ https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/chapter/1_Guidance#pharmacological-treatment
- ⁴ Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern nonenzyme-inducing AEDs for refractory focal epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2012 Mar;53(3):512-20.
- ⁵ "GMC | Good practice in prescribing medicines - guidance for doctors". [Gmc-uk.org](http://www.gmc-uk.org). 2007-02-16. Retrieved 2011-11-21.
- ⁶ "Development & Approval Process (Drugs)". [Fda.gov](http://www.fda.gov). 2009-10-27. Retrieved 2011-11-21.
- ⁷ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/001245/WC500104838.pdf
- ⁸ Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs)--part 1: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. *Clin Pharmacokinet*. 2013 ;52(11):927-66
- ⁹ Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs)--Part 2: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs and drugs used to treat non-epilepsy disorders. *Clin Pharmacokinet*. 2013 52(12):1045-61.
- ¹⁰ Cawello W. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of lacosamide. *Clin Pharmacokinet*. 2015 ;54(9):901-14
- ¹¹ Besag FM. Behavioural effects of the new anticonvulsants. *Drug Saf*. 2001;24(7):513-36.
- ¹² Rugg-Gunn F. Adverse effects and safety profile of perampanel: a review of pooled data. *Epilepsia*. 2014 ;55 Suppl 1:13-5.
- ¹³ Brodie MJ. Practical Use of Newer Antiepileptic Drugs as Adjunctive Therapy in Focal Epilepsy. *CNS Drugs*. 2015 Nov;29(11):893-904
- ¹⁴ [www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ ucm325038.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm325038.htm)
- ¹⁵ Villanueva V, Ojeda J, Rocamora RA., et al. EPICON consensus: recommendations for proper management of switching to eslicarbazepine acetate in epilepsy. *Neurologia*. 2016 Jun 24.

EN EL PUNT DE MIRA

Comentari sobre...

The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease

J. Sevigny, et al.

Nature. 2016 Aug 31;537(7618):50-6.

Dra. Raquel Sánchez-Valle

Unidad de Alzheimer y otros trastornos cognitivos
Servicio de Neurología
Hospital Clínic de Barcelona
rsanchez@clinic.cat

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la presencia en el cerebro de placas extracelulares de la proteína β -amiloide, ovillos neurofibrilares y neurodegeneración. Desde hace unos 20 años, se investiga la hipótesis que la reducción de los depósitos de la proteína β -amiloide, bien a través de inmunoterapia, activa o pasiva, o bien por la disminución en su producción, pudiera frenar la neurodegeneración y retrasar o enlentecer la progresión del deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer.

En el número del 31 de agosto de la revista Nature (Sevigny et al, 2016), se han hecho públicos los resultados de las primeras fases de desarrollo del anticuerpo monoclonal anti-amiloide aducanumab, de la farmacéutica Biogen, dirigido frente a β -amiloide agregado. En el artículo, Sevigny y colaboradores, describen los resultados preliminares de la administración intravenosa mensual de este fármaco a diferentes dosis en un grupo de 125 pacientes en fases iniciales de la enfermedad de Alzheimer comparados con un grupo de 40 pacientes que recibieron placebo (estudio PRIME; NCT01677572, fase Ib).

Los pacientes que recibieron el fármaco mostraban, al año del inicio del estudio, una disminución relevante, tiempo y dosis-dependiente, del depósito

de placas de amiloide objetivado a través de tomografía por emisión de positrones (Figura 1). Esta reducción en la carga amiloide es la mayor mostrada por fármacos anti-amiloide hasta el momento. La valoración del efecto cognitivo del fármaco no era un objetivo principal del estudio, pero en medidas exploratorias, de limitado valor estadístico, se pudo apreciar que los pacientes tratados presentaban un menor declinar cognitivo medido por el test de Mini Mental State Examination y la suma de cajas de Clinical Dementia Rating. Es de resaltar que, si bien pocos sujetos experimentaron efectos adversos graves, un número relevante de sujetos (hasta 47% con las dosis más altas) presentaban alteraciones radiológicas atribuibles al efecto biológico del fármaco (Amyloid related imaging abnormalities, ARIAs), especialmente los portadores del alelo $\epsilon 4$ del gen APOE, lo que obligó a disminuir la dosis o incluso discontinuar el fármaco por seguridad. En global, estos resultados han justificado la puesta en marcha de dos estudios de fase III (ENGAGE y EMERGE), en los que participan ocho centros catalanes: Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Fundació ACE¹, ALTHAIA Hospital Sant Joan de Deu, Hospital del Mar, Hospital Universitari Quiron Dexeus, Hospital Universitari de Bellvitge y Hospital Universitari Arnau de Vilanova², para evaluar en profundidad y en un número amplio de sujetos (2700

EN EL PUNTO DE MIRA

el posible efecto beneficioso de aducanumab y su tolerabilidad en enfermedad de Alzheimer en fases prodrómica y de demencia leve. Si los resultados obtenidos en el estudio PRIME se observan también en los estudios actualmente en marcha, se confirmaría la hipótesis amiloide de la patogenia de la enfermedad de Alzheimer, y marcaría un hito en el tratamiento de la enfermedad. Sin embargo, la experiencia de estudios previos que no fueron capaces de reproducir en grupos amplios resultados inicialmente prometedores y el alto porcentaje de sujetos que presentaron efectos adversos tipo ARIA nos obliga a ser cautos por el momento.

Sevigny J, et al. The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016 Aug 31;537(7618):50-6. doi: 10.1038/nature19323. PubMed PMID: 27582220.

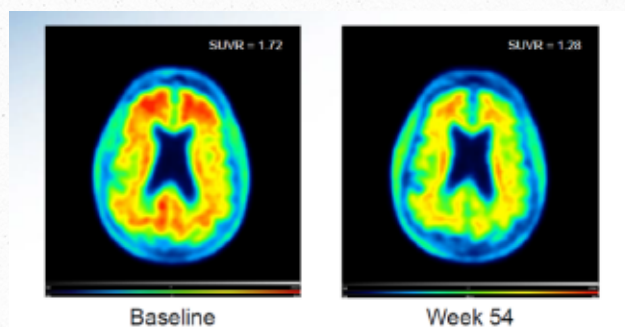


Figura 1. Imagen de PET de amiloide en el momento basal y a la semana 54 de un paciente asignado a rama activa con aducanumab a dosis de 10mg/kg, mostrando reducción de la carga de amiloide. Imagen cedida por Biogen, Inc., MA, USA para fines educativos.

ENLACES

¹ENGAGE <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02477800>

²EMERGE <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02484547>

EN EL PUNT DE MIRA

Comentari sobre...

Plasma Coenzyme Q10 Levels in Patients With Multiple System Atroph

Mitsui J, Matsukawa T, Yasuda T, Ishiura H, Tsuji S.

JAMA Neurol. 2016 Aug 1;73(8):977-80

Dra Maria José Martí

Unitat Parkinson i Trastorns del Moviment
Servei de Neurologia
Hospital Clínic de Barcelona

El coenzim Q10 (CoQ10) o ubiquinona, juga un paper essencial en l'ésser humà, mitjançant la generació d'ATP en la cadena respiratòria mitocondrial, protegint de l'oxidació i activant diverses deshidrogenases mitocondrials i enzims necessaris per a la síntesi del nucleòsid pirimidina. Aquest enzim està codificat, entre d'altres, pel gen CoQ2, del qual recentment s'han reportat mutacions recessives en famílies japoneses amb atrofia multisistèmica (AMS) Així mateix, l'heterogozitat en un polimorfisme molt freqüent en aquest gen, el V393A, s'ha senyalat com a variant de susceptibilitat en casos esporàdics. Posteriorment, estudis de replicació en cohorts caucasianes i sud coreanes^{2,3} no han demostrat cap associació del gen amb la malaltia, encara que sí sembla que hi ha una associació del polimorfisme V393A, identificat en altres poblacions est-asiàtiques sobretot en el fenotip cerebel·lós. Arran d'aquesta observació, s'han publicat alguns treballs que tracten d'avaluar el paper de la CoQ10 en la patogènesi de l'AMS.

En aquest estudi, Mitsui i col·laboradors comparen els nivells plasmàtics de CoQ10 de subjectes japonesos, 44 amb AMS i 39 controls. Els nivells plasmàtics mitjos, ajustant per edat, sexe i genotip del COQ2, són significativament més baixos en els pacients que en els controls, sense observar diferències entre els

subtipus parkinsonià o cerebel·lós ni en relació a l'estatus genètic (presència de mutació V393A a COQ2 en tres pacients i en tres controls). Tampoc no troben correlació dels nivells plasmàtics de CoQ10 amb la durada de la malaltia o amb la seva severitat, valorada segons la possibilitat o no de deambulació. En tot, malgrat que els valor mitjos són significativament més baixos en els pacients que en els controls, hi ha molt solapament entre ambdós grups, amb nivells alts i molt allunyats de la mitja en cinc controls, que dificulta la interpretació de les diferències entre un i altre grup.

Els autors conclouen que els nivells plasmàtics reduïts indicarien que una insuficiència de la CoQ10 fóra subjacent a la patogènesi de l'AMS i augmentaria el risc de patir la malaltia. El mateixos autors, però, ja enumeren una sèrie de limitacions que cal tenir en compte a l'hora de valorar aquestes observacions. Hi ha molts determinants dels nivells plasmàtics de CoQ10, com els nivells de colesterol i triglicèrids en sèrum, nutrients de la dieta, exercici, etc que no s'han tingut en compte a l'hora de valorar els resultats. Alguns d'aquest determinants poden ser molt diferents en els grups comparats. Una altra limitació important és que no podem deduir que els nivells estiguin reflectint una anormalitat, ja sigui del funcionalisme mitocondrial, de l'estrès oxidatiu o

EN EL PUNT DE MIRA

d'altres, a nivell cerebral. Aquesta és una limitació que es podria defugir utilitzant líquid cefaloraquídi o bé directament teixit cerebral. En aquest sentit, un estudi recent ja ha mostrat que els nivells de CoQ10 en cervells post mortem d'AMS estaven disminuïts al cerebel en comparació amb els de pacients amb malaltia de Parkinson, tremolor essencial o controls, recolzant aquesta possible implicació patogènica⁴.

Per últim, i en el cas que es confirmés i es clarifiqués el paper tant del polimorfisme COQ2 com de la implicació de la CoQ10 en la AMS, seria d'interès porta a terme assajos clínics amb suplementes de l'enzim. Intentos similars s'han fet amb pacients amb malaltia de Parkinson, malauradament amb resultats nuls⁵.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Multiple-System Atrophy Research Collaboration. Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N Engl J Med* 2013; 369:233-244.
- ² Sailer A, Scholz SW, Nalls MA, Schulte C, Federoff M, Price TR, et al. A genome-wide association study in multiple system atrophy. *Neurology*. 2016 Sep 14. pii: 10.1212/WNL.0000000000003221.
- ³ Jeon BS, Farrer MJ, Bortnick SF, et al. Mutant COQ2 in multiple-system atrophy. *N Engl J Med* 2014; 371:80.
- ⁴ Barca E, Kleiner G, Tang C, Ziosi M, Tadesse S, Masliah E, et al. Decreased Coenzyme Q10 Levels in Multiple System Atrophy Cerebellum. *J Neuropathol Exp Neurol* 2016; 75: 663-672
- ⁵ Parkinson Study Group QE3 Investigators. A randomized clinical trial of high-dosage coenzyme Q10 in early Parkinson disease: no evidence of benefit. *JAMA Neurol*. 2014 May;71(5):543-52. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.131.

Comentari sobre...

Clinically distinct electroencephalographic phenotypes of early myoclonus after cardiac arrest

Elmer J, Rittenberger JC, Faro J, Molyneaux BJ, Popescu A, Callaway CW, Baldwin M; Pittsburgh Post-Cardiac Arrest Service

Ann Neurol. 2016 Aug;80(2):175-84.

Dr. Carles Gaig

Unitat de Trastorns del Son
Servei de Neurologia
Hospital Clínic, Barcelona

La valoració neurològica del pacient en coma després d'una parada cardio-respiratòria (PCR) i amb un possible dany cerebral post-anòxic representa una part important en el maneig d'aquests pacients. Factors associats a un pronòstic de recuperació neurològica desfavorable inclouen l'absència dels reflexes fotomotors o cornials i una resposta motora al dolor absent o extensora a les 72 hores post-PCR, així com l'absència de resposta evocada cortical bilateral als potencials evocats de nervi medià després de les primeres 24 hores post-PCR. Determinats patrons al EEG com un brot-supressió o un traçat isoelèctric, uns nivells plasmàtics elevats d'enolasa neuronal i la presència d'alteracions en la neuroimatge també són indicatius d'un mal pronòstic neurològic.

Un altre signe considerat clàssicament de molt mal pronòstic és la presència de mioclònies multifocals en les primeres 24 hores post-PCR, tot i que una evolució favorable es possible en alguns casos aïllats. En aquest sentit, un article recentment publicat a Annals of Neurology per Elmer i col·laboradors confirma que una proporció petita però significativa dels pacients en coma post-anòxic i mioclònies poden tenir un bon pronòstic neurològic i que és possible identificar-los de forma precoç amb les troballes l'EEG. En aquest treball es van incloure 401 pacients en coma post-PCR,

tots ells monitoritzats amb un EEG durant 48 o més hores. Seixanta-nou (16%) d'aquests pacients van presentar mioclònies multifocals, i 7 (10%) van sobreviure, 4 d'ells amb un bon estat funcional neurològic. En aquest estudi es van identificar dos patrons principals l'EEG, ambdós indicatius d'un estat epilèptic mioclònic però amb significat pronòstic oposat. El primer patró, caracteritzat per un brot-supressió amb puntes i polipuntes d'alt voltatge sincronitzades amb les mioclònies, va estar present en el 74% del pacients i tots ells van tenir una mala evolució neurològica. En canvi, el segon patró amb un traçat de base continu amb descarregues de punta i punta-ona localitzades a vèrtex i àrees centrals i sincronitzades també amb les mioclònies, va estar present en 8 (12%) pacients, i quatre d'ells van presentar una evolució neurològica favorable tot i estar fins a dues setmanes en aquest estat mioclònic. Els pacients restants (14%) van presentar altres patrons EEG, incloent l'absència d'activitat epileptiforme tot i les mioclònies multifocals (mioclònies subcorticals), i tots ells van presentar una evolució desfavorable.

El resultat d'aquest estudi són rellevants doncs ens indiquen que en un pacient en coma post-anòxic i mioclònies multifocals, la presència al EEG d'un traçat continu amb activitat epileptiforme a nivell de vèrtex i

EN EL PUNT DE MIRA

Àrees centrals ens ha d'alertar que un bon pronòstic és probable, i que per tant no s'ha realitzar cap limitació terapèutica, inclús si aquest situació es prolonga durant més d'una setmana (els autors suggereixen que aquest casos d'estat epilèptic mioclònic podrien representar una forma precoç d'una síndrome de Lance-Adams). Aquest treball també ens recorda que la interconsulta amb el neuròleg i les proves neurofisiològiques com el EEG són essencials en la valoració del pacient en coma post-PCR, on el pronòstic neurològic s'ha de realitzar

amb cautela i en base a un abordatge multimodal, on es consideri els resultats de les diferents valoracions i proves realitzades, tot evitant judicis pronòstics basats en una única prova o factor pronòstic desfavorable i que ens poden fer caure en l'error de la profecia autocomplerta, on el dictamen d'un mal pronòstic neurològic condicionaria ja de per si a que l'evolució sigui desfavorable al comportar la limitació de l'esforç terapèutic.

Comentari sobre...

α -synuclein Genetic Variability: A Biomarker For Dementia In Parkinson Disease

Guella I., Evans D.M., Szyu-Tu C., i col.laboradors

Ann. Neurol. 2016; 79:991-999

Jordi Clarimon

Servei de Neurologia, Institut d'Investigacions Biomèdiques Sant Pau, Hospital de Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona

En aquest estudi de Guella i col.laboradors, liderat per l'equip de Matthew Farrer, a la Universitat British Columbia (Canadà) i amb participació de vuit centres d'arreu del món, es descriu com la variabilitat genètica comú (present en més del 5% dels cromosomes humans) del gen de l'alfa-sinucleïna pot contribuir al desenvolupament de la malaltia de Parkinson (MP), l'aparició de demència en la malaltia de Parkinson (MP+D) o la demència per cossos de Lewy (DCLW).

El gen que codifica per l'alfa-sinucleïna (SNCA), situat al braç llarg del cromosoma 4 (4q22.1), va ser la primera causa genètica associada a formes mendelianes, autosòmiques dominants, de la MP¹. Tanmateix, múltiples estudis d'associació del genoma sencer (GWAS) demostren sobradament el paper de SNCA en la MP, i avui es considera el gen amb el risc atribuïble poblacional més elevat per a aquesta malaltia². Cal destacar que alteracions en el número de còpies de SNCA dins del genoma (duplicacions i triplicacions) s'han associat a la MP+D i la DCLW³.

El present estudi es basa en l'anàlisi exhaustiu, mitjançant tècniques de seqüenciació massiva, de la regió gènica que conté SNCA. En concret, es va seqüenciar un segment de 135.000 nucleòtids en un total de 1366 pacients amb MP, 122 DCLW i 490 subjectes controls sense cap malaltia neurològica. A

partir d'aquestes dades es van triar 43 variants nucleotídiques o SNPs (acrònim de single nucleotide polymorphisms), que representen l'espectre al·lèlic o variabilitat genètica continguda en aquesta regió. Aquest conjunt de variants van ser genotipades en una sèrie addicional de pacients (126 MP, 800 DCLW i 488 controls), i es va avaluar el seu paper en cadascun dels fenotips clínics d'interès. Els resultats mostraren que, mentre algunes variants s'associaven al risc de desenvolupar MP, d'altres es relacionaren, de forma independent, amb la DCLW. És important destacar que les variants associades a DCLW es troben a l'extrem 5' de l'SNCA i les que s'associen a la MP s'ubiquen físicament a la regió central i 3' del gen. A més, l'estratificació de la cohort amb MP entre els que van desenvolupar demència i els que romangueren cognitivament intactes, va demostrar que ambdós grups compartien variants genètiques de risc, suggerint una arquitectura genètica comú entre la MP i la MP+D. Cal destacar les troballes similars aportades per un estudi d'associació genètica independent, on també es descriu la relació entre la regió 5' del gen SNCA i la DCLW i la regió 3' amb la MP⁴.

Els resultats que es desprenen d'aquest anàlisi genètic suggereixen que la DCLW i la MP, tot i coincidir amb l'SNCA com a gen de risc, podrien tenir bases

EN EL PUNT DE MIRA

moleculars diferents, de manera que els processos biològics que donen lloc a cadascun dels fenotips serien independents. Aquestes troballes podrien posar en entredit el contínuum dels mecanismes biològics que relacionen la MP, la MP-d i la DCLW, de manera que el deteriorament cognitiu associat a MP podria no ser degut a les mateixes causes moleculars que donen lloc a la DCLW. Serà impres-

cindible replicar aquests efectes genètics en estudis longitudinals que incloguin cohorts ben estudiades clínicament (amb avaluacions acurades de la progressió tant motora com cognitiva), així com esbrinar els efectes moleculars que comporten les variants de risc que s'associen a la MP i la DCLW, abans de treure'n conclusions definitives.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Polymeropoulos M.H. et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1996; 276:2045-2047.
- ² Nalls M. et al. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nat Genet* 2014; 46:989-993.
- ³ Singleton A. et al. Alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 2003; 302:841.
- ⁴ Bras J. et al. Genetic analysis implicates APOE, SNCA and suggest lysosomal dysfunction in the etiology of dementia with Lewy bodies. *Hum Mol Genet* 2014; 23:6139-6146.

ARTICLE DE REVISIÓ

CEFALEA PER ABÚS DE MEDICACIÓ ANALGÈSICA O COM ELS ANALGÈSICS PRODUUEIXEN CEFALEA: CONCEPTES FISIOPATOLÒGICS I DE NEUROIMATGE

Marta Torres-Ferrús^{1,2}, Patricia Pozo-Rosich^{1,2}

¹Unitat de Cefalea i Dolor Craneofacial. Servei de Neurologia. Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona; ²Grup d'Investigació en Cefalea i Dolor Neurològic. Institut de Recerca de la Vall d'Hebrón (VHIR). Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona.

Correspondència

Pg Vall d'Hebrón 119-129, 08035, Barcelona. E-mail: marttorr@vhebron.net / ppozo@vhebron.net

HISTÒRIA CLÍNICA

El dolor és desagradable i ningú el vol patir. Això és el que el fa efectiu com a sistema d'alarma per protegir-nos dels perills o les lesions. Per tant, el dolor és un procés biològic, intel·ligent i necessari que ens permet millorar la nostra supervivència. Però en el patiment i maneig del dolor hi intervenen aspectes culturals. En la societat actual existeix, d'una banda, una baixa tolerància a patir dolor de qualsevol tipus, i d'altra una educació des de la infància a prendre medicaments per alleujar-lo: l'automedicació, que és una tendència cada vegada més i més freqüent.

La cefalea és dolor. Per exemple, en una crisi de migranya es pateix dolor intens que en moltes ocasions obliga a deixar l'activitat normal. Però si es pren un analgèsic a temps i a una dosi adequada, el dolor i la discapacitat milloren. Així, i com diu el propi nom, els analgèsics produeixen un efecte beneficiós d'insensibilitat al dolor i sembla recomanable aconsellar-los sempre que es pateixi dolor i per tant migranya.

Les persones amb migranya presenten crisis de forma cíclica. Els que la pateixen en reconeixen ràpidament els símptomes inicials i quan, per algun motiu augmenten el nombre d'atacs, desenvolupen una ansietat anticipatòria al dolor que fa que arribin a utilitzar els analgèsics diàriament de forma preventiva per por a patir el dolor invalidant i no poder fer les activitats quotidianes. Es a dir, es prenen analgèsics de forma continuada en comptes de fer-ne un ús puntual. Això no sempre és tan beneficiós ni tan recomanable. Els analgèsics són una de les causes principals de la perpetuació o cronificació del dolor en aquelles persones predisposades genèticament a tenir migranya.

CEFALEA PER ABÚS DE MEDICACIÓ ANALGÈSICA

La tercera edició (versió beta) de la Classificació internacional de Cefalees¹ defineix la cefalea per abús de medicació analgèsica (CAM) com aquella que ocorre en persones amb una cefalea primària preexistent, per exemple migranya, en què els símptomes es transformen o empitjoren com a conseqüència d'abús de medicació simptomàtica contra la cefalea. Es tracta d'una cefalea crònica, es a dir, que es presenta amb una freqüència de 15 o més dies al mes i els pacients es classifiquen en funció del subtipus de fàrmac del que abusen (veure taula 1).

Probablement, les primeres descripcions d'aquesta entitat apareixen l'any 1950² on s'explica com l'ús continuat d'analgèsics combinats (que normalment contenien ergotamina i barbitúrics) per part de treballadores de fàbriques Suïsses desembocava en l'aparició de una cefalea crònica. Anys més tard, Wörz i Kudrow^{3,4} discuteixen l'efecte paradoxal de l'ús freqüent d'analgèsics en pacients amb cefalea, remarcant que l'augment progressiu de presa d'analgèsics es relaciona amb un augment en la freqüència d'atacs, desembocant en una cefalea diària.

La CAM és un problema de salut freqüent en el nostre medi. Afecta a un 1,4% de la població general espanyola amb un clar predomini en dones vora els 50 anys⁵. En una consulta de neurologia la prevalença es dispara, i és que fins el 85% dels pacients que consulten per una cefalea crònica complirien criteris d'abús d'analgèsics⁷. Per grups, els fàrmacs més utilitzats són les combinacions que contenen ergotamina, antiinflamatòris no esteroïdals i opiacis⁷.

Clínicament, la CAM es caracteritza per una cefalea freqüent de localització canviant que habitualment

ARTICLE DE REVISIÓ

inclou la zona cervical. Degut a un efecte d'abstinència, la cefalea presenta un ritme droga-depenent, és a dir, apareix al matí i inclús desperta el pacient. A més, la CAM s'acompanya d'ansietat i depressió, trastorns del son i inclús símptomes d'instabilitat vasomotora com rinorrea i llagrimaig en aquells que abusen d'opiàtics. És característic que, en aquest grup de pacients, els fàrmacs que habitualment s'utilitzen per al tractament preventiu de les cefalees cròniques siguin inefectius i que, al retirar la medicació d'abús es produeixi inclús un empitjorament dels símptomes⁸.

Per al tractament de la CAM cal recomanar el cessament del consum d'analgèsics. S'ha demostrat que, després de suspendre l'abús d'analgèsics, la freqüència de cefalea i la discapacitat disminueix progressivament durant els mesos següents 9,10. Però aconseguir que una persona no prengui analgèsics quan té cefalees freqüents, els tractaments preventius són poc efectius i a més presenta un component important d'ansietat i anticipació al dolor, es un gran repte. Tot i que l'evidència és baixa, sembla que tant el topiramàt com la toxina botulínica serien tractaments preventius inclús quan coexisteix un abús de medicació analgèsica^{11,12}. Si bé sabem que cal suspendre els analgèsics, no existeixen unes guies de consens de la forma de fer-ho i actualment no hi ha prou evidència que recolzi suspendre els analgèsics de forma sobtada i no gradual; utilitzar tractaments preventius o no; o realitzar la deshabitació durant un ingrés o de forma ambulatoria¹³.

En resum, ens trobem davant d'una patologia freqüent que comporta una discapacitat important i en la que sabem que la suspensió dels analgèsics n'és el tractament eficaç. Respondre a la pregunta de com influeixen els analgèsics en la fisiopatologia de la cronificació és clau per poder oferir, estratègies de prevenció i tractament específiques, efectives i tolerables per al pacient, així com conèixer les característiques de personalitat del migranyós per tal de oferir-li tractament holístic.

CONCEPTES FISIOPATOLÒGICS

La fisiopatologia exacta de la CAM és desconeguda, però probablement comparteixi trets amb la fisiopatologia d'altres cefalees primàries, així com amb la fisiopatologia de trastorns per abús de substàncies.

En primer lloc, existeix una base genètica que predisposa a la CAM. Cal una predisposició a patir mal de cap, ja que la CAM només es produeix en aquells individus amb una cefalea episòdica prèvia; i es

possible que existeixi una predisposició genètica i familiar per l'abús de substàncies.

En un cervell predisposat, l'ús continuat d'analgèsics pot provocar un augment de la excitabilitat de les neurones corticals i del sistema trigeminal, l'anomenada sensibilització central i perifèrica, que contribueix en l'augment progressiu de la freqüència de cefalea. Per exemple, mitjançant estudis neurofisiològics de potencials evocats, sabem que les persones amb CAM presenten un augment de resposta i un dèficit d'habitació per a estímuls sensitius que normalitza després de la deshabitació analgèsica^{14,15}. Altres troballes que demostren la probable existència d'un augment d'excitabilitat cortical provenen de models animals, en els que es demostra que la exposició crònica a paracetamol augmenta la freqüència de depressions corticals propagades¹⁶. Des del punt de vista neuroquímic, l'augment dels sistemes pro-nociceptius estaria mediat per un augment de l'orexinaA, el pèptid regulador del gen de la calcitonina (CGRP) i del glutamat així com una disminució del sistema serotoninèrgic i endocannabinoid¹⁷.

A més, cal sumar-hi mecanismes psicològics i del comportament que poden reforçar o perpetuar l'abús. El propi efecte simptomàtic de la substància, que aconsegueix una ràpida resposta enfront d'un episodi de dolor intens, comporta un reforç positiu molt potent que pot portar a l'individu a prendre medicació de forma excessiva per por o anticipació a una crisi de dolor. D'altra banda, es suma el reforç negatiu que es produeix per l'empitjorament de la cefalea i pels símptomes d'abstinència com nàusees, vòmits o trastorn del son que apareixen quan es retiren els analgèsics. Per últim, aquests pacients presenten una comorbiditat important amb ansietat i depressió que condiciona unes pitjors estratègies per fer front al dolor. Tot plegat ajuda a que les hàbits de consum es mantinguin¹⁸.

ABÚS DE ANALGÈSICS I ESTUDIS DE NEUROIMATGE FUNCIONAL

El dolor i la cefalea crònica es produeixen per canvis en el funcionament del sistema nerviós, tant central com perifèric. Sembla lògic doncs, posar èmfasi en la informació que ens aporten les tècniques diagnòstiques funcionals, tant neurofisiològiques com d'imatge. Durant els últims anys, i mitjançant tècniques no invasives de neuroimatge funcional com la tomografia per emissió de positrons (PET) o la

ARTICLE DE REVISIÓ

ressonància magnètica funcional (fRM), la comunitat científica ha intentat descriure la relació entre estructures i funció cerebral per a diferents tipus de dolor. Així, en un model experimental on es provoca dolor mitjançant la infiltració subcutània de capsaïcina en voluntaris sans i es realitza un PET durant la fase de dolor, es demostra que durant el dolor es produeix una major activitat neuronal en diverses àrees cerebrals (ínsula anterior bilateral, tàlem contralateral, còrtex cingulat anterior i cerebel bilateral). Aquestes àrees formen part de les estructures cerebrals involucrades en els circuits del dolor¹⁹. Concretament, en el cas de la migranya, des de fa anys, múltiples estudis independents coincideixen en descriure el paper crucial del tronc de l'encèfal com a part important en la modulació del dolor. S'ha descrit una activació molt específica i persistent de la substància gris periaqueductal situada en la protuberància rostral contralateral al dolor²⁰⁻²². D'altra banda, en la cefalea en agrupaments, en la que els atacs presenten una clara ritmicitat circadiana, s'ha demostrat una alteració predominant localitzada al hipotàlem ipsilateral al dolor²³.

Així doncs, si existeixen cefalees amb una activació característica de determinades estructures cerebrals, determinar el canvi en el patró de metabolisme cerebral que presenten els individus amb CAM podria contribuir a conèixer com l'abús de medicació analgèsica transforma una cefalea episòdica en diària.

L'any 2006, Fumal et al. van realitzar un estudi mitjançant PET abans i 3 setmanes després de la retirada d'analgèsics en 16 subjectes amb migranya crònica i abús. Van demostrar que, comparat amb individus sans, abans de la retirada d'analgèsics existeix un hipometabolisme en el tàlem bilateral, còrtex orbitofrontal, cingulat anterior,ínsula, nucli estriat i lòbul parietal inferior. Aquest hipometabolisme pràcticament es normalitza després de la retirada dels analgèsics, excepte en l'àrea del còrtex orbitofrontal. Els autors conclouen que la CAM s'associa a canvis reversibles del metabolisme de estructures implicades en el processament del dolor i que la persistència de l'hipometabolisme a nivell orbitofrontal es correlaciona amb mecanismes de dependència²⁴, tot i que també podria ser un tret propi de la fisiopatologia de la migranya²⁵.

Seguint el disseny d'estudiar individus abans i després de la retirada d'analgèsics, estudis amb fRM també conclouen l'existència d'una disfunció en diverses àrees relacionades amb la transmissió del dolor, com són el

còrtex somatosensorial, parietal posterior, prefrontal ventromedial i el còrtex cingulat posterior, que normalitzen després de la retirada d'analgèsics^{25,26}. En canvi, existeix una disfunció persistent del sistema mesocorticolímbic similar al que es veu en altres tipus d'addiccions^{27,28}. Sembla doncs, que l'ús continuat d'analgèsics produeix canvis neuroplàstics a llarg termini, que probablement involucrin al sistema dopaminèrgic de recompensa²⁹.

Donat que existeix una probable implicació del sistema dopaminèrgic, el nostre grup es va interessar en estudiar la distribució dels receptors dopaminèrgics-D2 amb SPECT-IBZM en pacients amb migranya crònica amb i sense abús. Comparat amb individus control o amb migranya episòdica, existeix una redistribució dels receptors-D2 des dels ganglis basals a la perifèria, que millora, tot i que no assoleix la significació estadística, després de la retirada dels analgèsics³⁰.

Per últim, si és cert que existeix un canvi en el metabolisme cerebral després de la deshabitució d'analgèsics, aquest es podria deure a l'efecte de la disminució en la freqüència de cefalea i no tant a l'efecte net dels analgèsics. Di et al. intenten resoldre aquesta pregunta mitjançant un estudi amb PET on es comparen grups de migranya crònica amb i sense abús d'analgèsics. Conclouen que, tot i tenir una freqüència de cefalea similar, en el grup de abusadors existeix un hipometabolisme talàmic³¹.

Sembla doncs que existeix una àmplia evidència de la influència de l'ús continuat d'analgèsics sobre el metabolisme cerebral i que, sortosament, la majoria dels canvis serien reversibles. Es possible però, que els canvis no siguin únicament funcionals i que aquests es puguin correlacionar també amb alteracions estructurals. Mitjançant tècniques de morfometria basada en vòxel, s'ha demostrat que la millora clínica després de la deshabitució es correlaciona amb disminució del volum de substància gris en el mesencèfal (prèviament augmentada respecte controls) que no ocorre en aquells pacients que no milloren^{32,33} (veure Figura 1). Són necessaris més esforços investigadors en aquest àmbit per tal de poder determinar quines són les estructures clau en aquest procés i com, intervencions terapèutiques o preventives poden minimitzar aquests canvis.

CONCLUSIONS

Com hem vist, existeix una relació complexa entre cefalea i l'ús d'analgèsics. Tenim evidència

ARTICLE DE REVISIÓ

epidemiològica per dir que l'ús freqüent d'analgèsics es relaciona amb la transformació d'una cefalea episòdica en crònica; i evidència provinent dels estudis bàsics i de neuroimatge funcional que l'ús d'analgèsics provoca canvis en el funcionament de les diverses estructures cerebrals implicades en el procés de la nocicepció. Per tant, cal prevenir-ne un ús excessiu i educar a la població en el tractament correcte del dolor, sobretot quan aquest és freqüent o crònic.

Si bé és cert que els analgèsics poden produir canvis a nivell cerebral, també hem après que la majoria d'aquests canvis són reversibles. Això corrobora les observacions en la nostra pràctica clínica on sabem que els malalts que milloren són aquells que deixen

d'abusar d'analgèsics. Cal doncs, acceptar el repte i insistir en aquest aspecte del tractament si volem millorar la qualitat de vida d'aquest grup de pacients.

A dia d'avui, estem lluny de resoldre el trencaclosques de la CAM i caldrà dirigir més esforços a l'estudi d'aquesta patologia, que és freqüent i discapacitant.

AGRAÏMENTS

Els autors volem transmetre el nostre agraïment a Franz Riederer i col·legues per haver cedit les imatges per a la publicació.

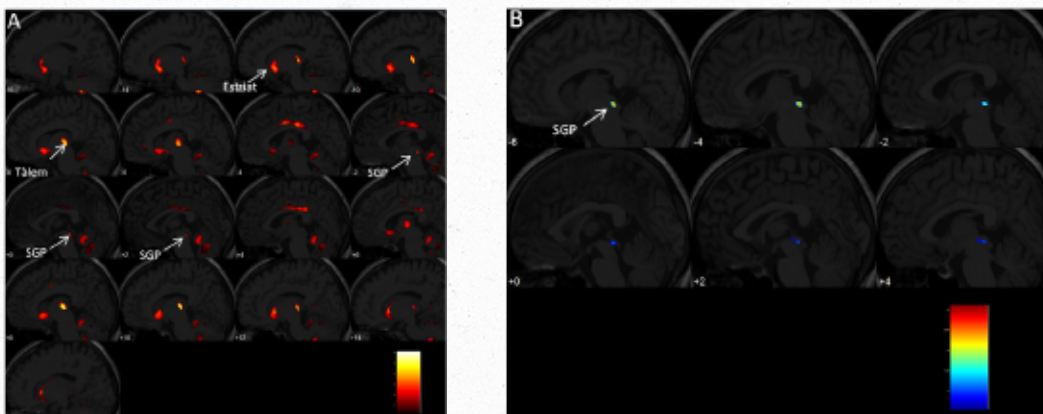


Figura 1. (A) Regions que mostren un augment de substància gris en subjectes amb CAM comparat amb controls. (B) Després de la deshabitució, els subjectes responentors presenten una disminució de substància gris en el mesencèfal. SGP: substància gris periacueductal

TAULA 1

Criteria diagnòstics de Cefalea per abús de medicació analgèsica (1)

- A. Cefalea que ocorre 15 o més dies al mes en un pacient amb cefalea preexistent.
- B. Abús habitual durant més de 3 mesos d'un o més fàrmacs que es poden administrar com a tractament agut i / o simptomàtic de la cefalea.
- Consum d'ergòtics 10 o més dies al mes
 - Consum de triptans 10 o més dies al mes
 - Consum d'analgèsics simples 15 o més dies al mes
 - Consum d'analgèsics combinats 10 o més dies al mes
 - Consum d'opiàcis 10 o més dies al mes
- C. Sense millor explicació per un altre diagnòstic de la ICHD-III.

ARTICLE DE REVISIÓ

BIBLIOGRAFIA

- 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 Isler H. A hidden dimension in headache work: applied history of medicine. *Headache*. 1986 Jan;26(1):27-9.
- ³ Worz R. Abuse and paradoxical effects of analgesic drug mixtures. *Br J Clin Pharmacol*. 1980 Oct;10 Suppl 2:391S-393S.
- ⁴ Kudrow L. Paradoxical effects of frequent analgesic use. *Adv Neurol*. 1982;33:335-41.
- ⁵ Mathew NT, Reuveni U, Perez F. Transformed or evolutive migraine. *Headache*. 1987 Feb;27(2):102-6.
- ⁶ Colás R, Muñoz P, Temprano R, Gómez C, Pascual J. Chronic daily headache with analgesic overuse: epidemiology and impact on quality of life. *Neurology*. 2004;62:1338-42.
- ⁷ Pascual J, Mateos V, Gracia M, Láinez JM. Medication overuse headache in Spain. *Cephalalgia*. 2008 Nov;28(11):1234-6.
- ⁸ Tepper SJ, Tepper DE. Breaking the cycle of medication overuse headache. *Cleve Clin J Med*. 2010 Apr;77(4):236-42.
- ⁹ Munksgaard SB, Bendtsen L, Jensen RH. Treatment-resistant medication overuse headache can be cured. *Headache*. 2012;52(7):1120-9.
- ¹⁰ Andrasik F, Grazzi L, Usai S, D'Amico D, Kass S, Bussone G. Disability in chronic migraine with medication overuse: treatment effects at 3 years. *Headache*. 2007 Oct;47(9):1277-81.
- ¹¹ Diener H-C, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007 Jul;27(7):814-23.
- ¹² Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, Turner IM, Lipton RB, Diener H-C, et al. 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 Aug;331(1-2):48-56.
- ¹³ Chiang C-C, Schwedt TJ, Wang S-J, Dodick DW. Treatment of medication-overuse headache: A systematic review. *Cephalalgia*. 2016;36(4):371-86.
- ¹⁴ Coppola G, Schoenen J. Cortical excitability in chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. United States; 2012 Feb;16(1):93-100.
- ¹⁵ Ayzenberg I, Obermann M, Nyhuis P, Gastpar M, Limmroth V, Diener HC, et al. Central sensitization of the trigeminal and somatic nociceptive systems in medication overuse headache mainly involves cerebral supraspinal structures. *Cephalalgia*. 2006 Sep;26(9):1106-14.
- ¹⁶ Supornsilpchai W, le Grand SM, Srikiatkachorn A. Cortical hyperexcitability and mechanism of medication-overuse headache. *Cephalalgia*. 2010 Sep;30(9):1101-9.
- ¹⁷ Srikiatkachorn A, Maneesri S, Supornsilpchai W, Storer RJ. Headache Currents Pathophysiology of Medication Overuse Headache – An Update. *Headache*. 2014 Jan;54(1):204-10.
- ¹⁸ Cupini LM, Sarchielli P, Calabresi P. Medication overuse headache: Neurobiological, behavioural and therapeutic aspects. *Pain*. 2010 Aug;150(2):222-4.
- ¹⁹ May A, Kaube H, Buchel C, Eichten C, Rijntjes M, Juptner M, et al. Experimental cranial pain elicited by capsaicin: a PET study. *Pain*. 1998 Jan;74(1):61-6.
- ²⁰ Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet*. 2001 Mar 31;357(9261):1016-7.
- ²¹ Afridi SK, Matharu MS, Lee L, Kaube H, Friston KJ, Frackowiak RSJ, et al. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain*. 2005 Apr;128:932-9.
- ²² Stankewitz A, Aderjan D, Eippert F, May A. Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. *J Neurosci*. 2011 Feb;31(6):1937-43.
- ²³ May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet*. 1998 Jul;352(9124):275-8.
- ²⁴ 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(2):543-50.
- ²⁵ Biagianti B, Grazzi L, Gambini O, Usai S, Muffatti R, Scarone S, et al. Orbitofrontal dysfunction and medication overuse in patients with migraine. *Headache*. 2012;52(10):1511-9.
- ²⁶ Ferraro S, Grazzi L, Muffatti R, Nava S, Ghielmetti F, Bertolino N, et al. In medication-overuse headache, fMRI shows long-lasting dysfunction in midbrain areas. *Headache*. 2012;52(10):1520-34.
- ²⁷ Ferraro S, Grazzi L, Mandelli ML, Aquino D, Fiore D Di, Usai S, et al. Pain Processing in Medication Overuse Headache : A Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) Study. 2012;255-62.
- ²⁸ Grazzi 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 Jun;50(6):998-1004.
- ²⁹ Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS, Sedler M, et al. Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2001 Dec;158(12):2015-21.
- ³⁰ 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 deshabituación. *Neurología*. 2012;27:1-154.
- ³¹ 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* [Internet]. 2013 Apr;20(4):655-62.
- ³² Riederer F, Marti M, Luechinger R, Al E. Grey matter changes associated with medication-overuse headache: Correlations with disease related disability and anxiety. *World J Biol Psychiatry*. 2012;13:517-25.
- ³³ Riederer F, Gantenbein AR, Marti M, Luechinger R, Kollias S, Sandor PS. Decrease of gray matter volumen in the midbrain is associated with treatment response in medication-overuse headache: possible influence of orbitofrontal cortex. *J Neurosci* 2013;33:15343-9.

ELS PLANS DIRECTORS I L'SCN

EL PLA SOCIOSANITARI I L'ALZHEIMER I ALTRES DEMÈNCIES A CATALUNYA

Pau Sánchez, Ingrid Bullich, Concepció Cabanes, Carme Ferrando, Gemma Giraldez

Pla director sociosanitari

Els plans directores defineixen el model d'atenció i organització dels serveis, de manera que, a partir de la realitat permeti avançar en l'eficiència i qualitat del sistema. El Pla director sociosanitari (PDSS) és un instrument de planificació del Departament de Salut en les següent línies: atenció geriàtrica, persones amb demència, persones amb malalties neurodegeneratives que poden cursar amb discapacitat i l'atenció al final de la vida. Actualment l'orientació d'aquest Pla s'està centrant més en l'atenció geriàtrica, el final de vida i les persones amb malaltia d'Alzheimer i altres demències.

Aquest canvi és degut, a que el Servei Català de la Salut (CatSalut), va crear l'any 2009 la Comissió Assessora de les Malalties Minoritàries per definir, entre d'altres aspectes, un model d'atenció a aquestes patologies i la seva implantació en el territori. Un grup important de malalties neurodegeneratives tenen prevalences <5 casos per 10.000 persones i són considerades malalties minoritàries (MM). També, altres patologies neurològiques com la malaltia de Parkinson o l'Esclerosi Múltiple, en aquest moment són processos amb alta implicació hospitalària, en especial pels nous tractaments, i la reordenació de l'atenció a les persones amb aquestes malalties correspon al CatSalut, mitjançant la participació dels serveis de Neurologia.

El mes d'abril d'aquest any el Ministerio de Sanidad va aprovar la Estrategia de Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. En aquesta estratègia es consideren les següents malalties: la Malaltia d'Alzheimer i altres demències neurodegeneratives, la Malaltia de Parkinson i altres malalties relacionades, la Malaltia de Huntington, l'Esclerosi Lateral Amiotròfica i l'Esclerosi Múltiple. El Departament de Salut forma part del Comitè Institucional d'aquesta estratègia, a més de fer el

seguiment i l'avaluació de la mateixa, en la que participaran conjuntament el Pla director sociosanitari, el CatSalut i el Consell Assessor de Malalties Minoritàries.

En el cas de les malalties neurodegeneratives de baixa o molt baixa prevalença, igual que en la resta de MM, es requereix d'una concentració de recursos i coneixements, i és necessari tenir unitats d'expertesa. Amb la Instrucció 12/2015, el CatSalut estableix el desenvolupament i la implantació del model d'atenció a les MM a Catalunya i l'ordenació del Mapa d'unitats d'expertesa clínica. Per a la creació d'aquestes unitats expertes s'han tingut en compte les recomanacions de la Comissió Europea i les sol·licituds dels pacients, recollides en estudis a Catalunya, l'Estat espanyol i Europa.

Atenció comunitària a les persones amb demència

En el context actual de l'envelliment de la població i l'elevada prevalença de les malalties cròniques en les persones de més edat, s'han desenvolupat estratègies orientades a l'adaptació de l'entorn sanitari per afrontar la cronicitat, concretament el Programa de Prevenció i Atenció a la Cronicitat.

Segons dades d'estudis comunitaris, la prevalença de demència de qualsevol etiologia és d'un 9,6% entre les persones de 70 anys i més, i la malaltia d'Alzheimer és la causa més freqüent, representant un 69,1%. Alhora, els problemes cognitius són la causa neurològica més freqüent de demanda assistencial a l'atenció primària.

Segons l'OMS la planificació de serveis per l'atenció a la demència ha de preveure actuacions a diferents fases: prediagnòstic, diagnòstic, suport postdiagnòstic, coordinació i maneig de l'atenció, serveis comunitaris, atenció continuada i atenció pal·liativa.

ELS PLANS DIRECTORS I L'SCN

A Catalunya es disposa de 32 equips d'avaluació integral ambulatoria de trastorns cognitius, ubicats a hospitals d'aguts o a centres sociosanitaris. Aquests equips específics representen un gran valor afegit al nostre sistema sanitari, i que no està present a totes les Comunitats Autònomes. Els professionals d'aquests recursos tenen l'expertesa en l'abordatge de la malaltia i, conjuntament amb les societats científiques, participen en l'elaboració i/o recomanació de les guies i protocols aconsellables en el maneig expert de les persones amb demència. Per l'atenció a les persones amb trastorns cognitius, la xarxa sociosanitària disposa d'altres recursos com són els hospitals de dia i les unitats de mitja i llarga estada psicogeriàtriques.

Per garantir l'atenció comunitària a les persones amb malalties cròniques, des del Departament de Salut, s'ha impulsat la realització de processos clínics integrats de les malalties més prevalents, anomenades rutes assistencials. La ruta assistencial és un pacte en el que participen professionals i organitzacions d'un territori i població comuns que, aplicant les bones pràctiques clíniques, organitzen els circuits per respondre als diferents escenaris previsibles de les persones amb la malaltia. D'aquesta manera, inclou l'organització assistencial per donar resposta a les necessitats de la persona amb demència les 24 hores i a les situacions de crisi que puguin aparèixer.

Donada l'especificitat de la malaltia i la complexitat que té el seu diagnòstic i el seu maneig terapèutic i dels processos intercurrents, es necessita, a més de les unitats de diagnòstic específic, la participació de tots els nivells assistencials. D'aquesta manera cal establir circuits àgils que permetin una alta coordinació entre l'atenció primària i unitats de diagnòstic específic. Cal incloure en el procés als recursos d'emergències, els recursos comunitaris, els sociosanitaris, els de salut mental, els socials i les associacions de familiars per treballar l'atenció continuada al llarg de tot el procés de la malaltia, per respondre a les situacions de crisi i per vetllar per la qualitat de vida de la persona, oferint una atenció pal·liativa en les situacions de malaltia avançada.

Amb la finalitat de servir d'orientació als professionals, s'ha elaborat un document com a guia, ja que a partir d'aquest any s'han de desenvolupar les rutes assistencials i posteriorment implantar-les en tots els territoris. A l'any 2016 també s'ha publicat, amb la col·laboració de diferents professionals de tots els nivells assistencials, les pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la

malaltia d'Alzheimer

Alternatives a l'hospitalització d'aguts per a persones amb demència

En l'anàlisi de dades d'atenció hospitalària de persones de més de 70 anys s'observa que un percentatge superior al 50% està ingressat més de 6 dies, amb diagnòstics de malalties cròniques com insuficiència cardíaca, insuficiència respiratòria crònica i demències amb infeccions intercurrents, dels quals un 20% estan ingressats a l'hospital més de 11 dies. Molts d'aquests malalts, ja estan diagnosticats i no precisen una atenció sanitària de gran intensitat. La seva atenció es pot fer en dispositius ubicats en centres sociosanitaris, amb equips multidisciplinaris, evitant el seu ingrés en l'àmbit hospitalari d'aguts i evitar, en part, algunes complicacions hospitalàries. Els ingressos es fan directament des del servei d'urgències, ja siguin d'atenció primària o hospitalaris.

En els recursos d'atenció intermèdia, la malaltia principal de les persones ateses ja ha estat estudiada i estan estables hemodinàmicament, però precisen una atenció sanitària que no es pot donar en el seu domicili. En el cas de les demències està descrit que els ingressos hospitalaris es deuen principalment a complicacions respiratòries i urinàries.

Per tal de consolidar aquesta línia assistencial, es planteja la necessitat d'una avaluació dels resultats d'aquesta experiència a nivell de tot el territori català.

Targeta Cuida'm

A petició de les associacions de malalts d'Alzheimer, i de manera similar a com s'ha fet en altres Comunitats Autònomes, s'ha creat una targeta sanitària per les persones amb demència, la targeta Cuida'm. L'objectiu és oferir una atenció basada en les necessitats específiques que requereixen aquestes persones, facilitar la comunicació amb els professionals i les famílies, facilitar l'acompanyament del malalt pel seus familiars en l'atenció urgent i en els trasllats i facilitar que puguin seguir les indicacions i tractaments. Els possibles usuaris són persones amb dèficit cognitiu moderat, amb un GDS de 4 o superior. Es pot fer la sol·licitud a la Regió Sanitària, tant pels metges de família com pels metges especialistes que atenen a la persona.

La Targeta Cuida'm va iniciar amb un pilotatge en alguns territoris l'any 2012, i a l'any 2015 més de 500 persones amb demència disposaven d'aquesta targeta. A partir del mes d'octubre del 2015, la implementació de la targeta s'estén a tota Catalunya.

ELS PLANS DIRECTORS I L'SCN

L'atenció socio sanitària a les persones amb malalties neurodegeneratives

Les persones amb malalties neurodegeneratives i les persones amb demència presenten necessitats sanitàries i socials que requereixen un abordatge conjunt i simultani de les mateixes. Així doncs l'estratègia assistencial va encaminada a oferir en tot moment l'atenció socio sanitària més adequada a les seves necessitats, al llarg de tot el procés, considerant que la unitat a tractar inclou el seu entorn cuidador i familiar. La continuïtat assistencial, en el seu sentit més ampli, és un dels pilars de l'atenció que requereixen aquestes persones, la qual es vincula a tenir professionals referents al llarg de tot el procés, que els ofereixin educació sanitària sobre la malaltia i de possibles situacions intercurrents que es puguin donar, per tenir capacitat de resposta i afrontament. També es considera fonamental l'acompanyament psicoemocional i assessorament dels professionals sanitaris i

socials per a comunicar de forma veraç, precoç i proactiva l'evolució de la malaltia i tot allò que comporta, així com per oferir els tractaments i les ajudes adequades a cada etapa, inclosa l'etapa de final de vida, on l'atenció pal·liativa tindrà el paper principal.

Cal tenir present que hi ha persones amb aquestes malalties, en tots els àmbits i nivells assistencials. L'atenció va molt més enllà de la que es pugui oferir des d'un nivell assistencial determinat. Pel PDSS és imprescindible la mirada conjunta, interdisciplinària i transversal que ajudarà a aquestes persones i a les seves famílies a viure amb millor qualitat de vida la malaltia, i alhora col·laborarà a disposar d'un sistema sanitari i social més eficient.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Pla Director Socio sanitari. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Adequació de la xarxa socio sanitària en l'atenció a la cronicitat; 2014. http://canalsalut.gencat.cat/web/content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/ambit_socio sanitari/documents/arxiu/adequa_cronicitat.pdf
- ² ORDRE SLT/233/2009, de 30 d'abril, per la qual es crea la Comissió Assessora en Malalties Minoritàries. http://dogc.gencat.cat/ca/pdogc_canals_interns/pdogc_resultats_fitxa/?action=fitxa&documentId=484977
- Instrucció 12/2015. Modificació de la Instrucció 12/2014, Desenvolupament i implantació del model d'atenció a les malalties minoritàries (MM) a Catalunya. Ordenació d'unitats d'expertesa clínica (UEC) per a MM o grups
- ³ Temàtics d'MM http://catsalut.gencat.cat/web/content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/normatives_instruccions/any_2015/instruccio_12_2015/Instruccio_12_2015.pdf
- ⁴ Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Programa de prevenció i atenció a la cronicitat. http://salutweb.gencat.cat/web/content/home/ambits_tematics/linies_dactuacio/model_assistencial/atencio_al_malalt_cronic/documents/arxiu/562conceptual.pdf
- ⁵ Gascón-Bayarri J, Reñé R, del Barrio JL, Ramon JM, Hernández-Pardo M, Sánchez-Castañeda C, et al. Prevalence of dementia subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain. The PRATICON study. *Neuroepidemiology*. 2007; 28:224-34.
- ⁶ López-Pousa S, Montserrat-Vila S, Turró-Garriga O, Aguilar-Barberá M, Caja López C, Vilalta-Franch J, et al. Análisis de la demanda asistencial neurológica generada por la atención primaria en un área geográfica de las comarcas de Girona. *Rev Neurol* 2009;49 (6): 288-94.
- ⁷ World Health Organization and Alzheimer's Disease International. Dementia: A Public Health Priority. Geneva, Switzerland. 2012. http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241564458_eng.pdf
- ⁸ Departament de Salut. Departament de Cultura. Generalitat de Catalunya. Terminologia de la cronicitat. TERMCAT 2013. <http://www.termcat.cat/docs/PDF/Cronicitat/Cronicitat.html>
- ⁹ Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Bases per a l'atenció comunitària a les persones amb demència. 2014 http://canalsalut.gencat.cat/web/content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/ambit_socio sanitari/documents/arxiu/at_comunitaria_demencia.pdf
- ¹⁰ Departament de Salut. CatSalut. Generalitat de Catalunya Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia d'Alzheimer 2016. http://catsalut.gencat.cat/web/content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/phf_apc/protocols/Alzheimer/PAUTES-ALZHEIMER.pdf
- ¹¹ Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Criteris de planificació sobre hospitalització i alternatives assistencials en l'atenció a la cronicitat. 2014. http://salutweb.gencat.cat/web/content/home/ambits_tematics/linies_dactuacio/model_assistencial/atencio_al_malalt_cronic/documents/arxiu/criteris_planif_alter_assis.pdf
- ¹² Rojano i Luque X, Sánchez Ferrín P, Salvà A, et al. Complicaciones de la hospitalización en personas mayores. *Med Clin* 2016; 146:550-4.

ELS PLANS DIRECTORS I L'SCN

BIBLIOGRAFIA

- ¹³ Inzitari M, Espinosa Serralta L, Pérez Bocanegra MC, Roquè Fíguls M, Argimón Pallàs JM, Farré Calpe J. Derivación de pacientes geriátricos subagudos a un hospital de atención intermedia como alternativa a la permanencia en un hospital general. *Gac Sanit.* 2011 Mar-Abr; 26(2):166-9. doi:10.1016/j.gaceta.2011.07.007
- ¹⁴ Colprim D, Martin R, Pared M, Prieto J, Espinosa L, Inzitari M. Direct admission to intermediate care for older adults with reactivated chronic diseases as an alternative to conventional hospitalization. *J Am Med Dir Assoc.* 2013 Abr;14(4):300-2.
- ¹⁵ Santaegènia SJ, Tomás S, Álvaro M, Porta G, Mas MA. Direct admission to intermediate care for older adults with reactivated chronic diseases: Avoiding both conventional hospitalization and Emergency Department use? *J Am Med Dir Assoc.* 2013 Jun; 14(6):444-5.
- ¹⁶ Toot S, Devine M, Akporobaro A, Orrell M. Causes of Hospital Admission for People With Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMDA* 2013;14:463-70.
- ¹⁷ CatSalut. Servei Català de la Salut. Generalitat de Catalunya. La TSI Cuida'm. <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/tsi-cuidam/>

CONTRIBUTION OF THE SYMPTOMATIC LESION IN ESTABLISHING MS DIAGNOSIS AND PROGNOSIS

► **Neurology. 2016 August 26. In press**

Tintore M, Otero-Romero S, Rio J, Arrambide G, Pujal B, Tur C, Galán I, Comabella M, Nos C, Arévalo MJ, Vidal-Jordana A, Castelló J, Rodríguez-Acevedo B, Midaglia L, Mitjana R, Auger C, Sastre-Garriga J, Rovira A, Montalbán X.

RESUM

OBJECTIU

Estudiar la contribució de la lesió simptomàtica en l'establiment del diagnòstic i pronòstic de l'esclerosi múltiple (EM).

MÈTODES

Es tracta de un estudi observacional basat en una cohort prospectiva de síndrome clínicament aïllada (Clinical Isolated Syndrome; CIS) de 1.107 pacients reclutats per a realitzar seguiment clínic i per resonància magnètica (RM) entre 1995 i 2014. Els pacients elegibles (n = 954) van ser dividits en 4 grups d'acord amb RM de referència: pacients amb una RM normal (n = 290); pacients amb una única lesió asimptomàtica (n = 18); pacients amb una lesió única medul·la / tronc cerebral simptomàtica (n = 35); i pacients amb més d'una lesió (n = 611). Per a cada grup, es va estudiar el risc de segon atac, amb McDonald MS 2005 i Expanded Disability Status Scale 3.0, utilitzant models de regressió univariable i multivariable ajustats per edat, sexe, bandes oligoclonals i tractaments modificadors de la malaltia. Es va testar el rendiment diagnòstic del criteri modificat de Disseminació Espacial (DIS) que inclou les lesions simptomàtiques en el recompte total i es va comparar amb els criteris DIS (almenys 1 lesió asimptomàtica en almenys 2 dels 4 llocs característics de EM) per a tots els pacients i per al subgrup de pacients amb topografia de tronc cerebral o medul·la espinal.

RESULTATS

Els pacients amb una lesió de medul·la/tronc cerebral simptomàtica tenen un major risc de segon atac i de discapacitat acumulada comparat amb els pacients amb 0 lesions, però tenen un risc similar en comparació amb els pacients amb una lesió asimptomàtica. Les propietats de diagnòstic es mantenen raonablement quan la lesió simptomàtica qualifica per DIS.

CONCLUSIONS

Tot i les recomanacions dels criteris de McDonald 2010, les lesions simptomàtiques s'han de tenir en compte en considerar el diagnòstic i el pronòstic dels pacients amb CIS.

NEUROLOGIA CATALANA AL MÓN

ANTI-LGI1-ASSOCIATED COGNITIVE IMPAIRMENT: PRESENTATION AND LONG-TERM OUTCOME

► **Neurology. 2016 Ago 23; 87 (8): 759-65.**

Ariño H, Armangué T, Petit-Pedrol M, Sabater L, Martinez-Hernandez E, Hara M, Lancaster E, Saiz A, Dalmau J, Graus F.

RESUM

OBJECTIU

Hem investigat una sèrie de pacients amb anticossos anti-LGI1 amb deteriorament cognitiu associat per determinar la presentació clínica, el resultat a llarg termini, i l'evolució dels Ac LGI1.

MÈTODES

Es van analitzar retrospectivament les dades clíniques de 76 pacients amb deteriorament cognitiu relacionat amb anticossos anti-LGI1. Les síndromes de presentació van ser classificades com encefalitis límbica (LE), no LE, o encefalopatia (RM normal i sense pleocitosi al LCR). Es van avaluar la freqüència de les recaigudes i el pronòstic en 48 pacients amb un seguiment perllongat (mitjana de 39 mesos, rang 18-200).

RESULTATS

Seixanta-tres pacients (83%) van desenvolupar LE, 3 (4%) no LE, i 10 (13%) encefalopatia. Tots els pacients van rebre esteroides, immunoglobulines IV (Ig), o tots dos. Als 2 anys, 17 (35%; 95% IC 21% -49%) es van recuperar totalment, 17 (35%) va esdevenir funcionalment independents, però no van retornar al seu estat basal o no van ser capaços de retornar a la feina, 11 (23%) van requerir assistència a causa de moderats o greus dèficits cognitius i 3 (6%) van morir. Els predictors de mala evolució van incloure la manera de resposta a la immunoteràpia inicial (odds ratio 23.0, 95% 2.4-215.6 CI, $p = 0.006$) i recaigudes clíniques

(odds ratio 10.2, 95% CI 1.0-100.1, $p = 0.047$) que es van produir en 13 pacients (27%). En tots els pacients, els anticossos anti-LGI1 eren IgG4 i normalment detectables en el sèrum i en el LCR (només LCR, 8%). Abs es va mantenir positiva en el sèrum de 4 dels 16 pacients amb seguiment a llarg termini de seguiment; 3 d'aquests 4 pacients totalment recuperats i cap va mostrar canvi de classe a IgG1.

CONCLUSIONS

Fins al 13% dels pacients amb anticossos anti-LGI1 desenvolupen deteriorament cognitiu sense criteris d'encefalitis. Després de la immunoteràpia, només el 35% dels pacients tornen a la seva funció cognitiva basal. Anticossos anti-LGI1 en sèrum podem romandre detectables després de la recuperació clínica completa.

PITTSBURGH COMPOUND B IMAGING AND CEREBROSPINAL FLUID AMYLOID- β IN A MULTICENTRE EUROPEAN MEMORY CLINIC STUDY

► **Brain. 2016 Sep;139(Pt 9):2540-53. doi: 10.1093/brain/aww160. Epub 2016 Jul 7.**

Leuzy A, Chiotis K, Hasselbalch SG, Rinne JO, de Mendonça A, Otto M, Lleó A, Castelo-Branco M, Santana I, Johansson J, Anderl-Straub S, von Arnim CA, Beer A, Blesa R, Fortea J, Herukka SK, Portelius E, Pannee J, Zetterberg H, Blennow K, Nordberg A

RESUM

L'objectiu d'aquest estudi va ser avaluar la concordança entre les dades sobre l'amiloïdosi cerebral, utilitzant la tomografia per emissió de positrons Pittsburgh compound B i: (i) ELISA d'amiloide β 42 en líquid cefalorraquidi (LCR) no centralitzat (múltiples laboratoris); (ii) Meso Scale Discovery ELISA d'amiloide β 42 en LCR centralitzat (únic laboratori); i (iii) amiloide β 42 procedent de LCR

mesurat de manera centralitzada mitjançant un mètode basat en espectrometria de massa independent de anticossos.

D'altra banda, hem examinat la hipòtesi que la discordança en les determinacions entre els biomarcadors d'amiloide pot ser causada per diferències interindividuals en la producció total d'amiloide- β , utilitzant la ràtio entre amiloide β 42 a amiloide β 40. La població d'estudi va consistir en 243 subjectes procedents de set centres pertanyents a Biomarkers for Alzheimer's and Parkinson's Disease Initiative, incloent subjectes amb cognició normal i pacients amb deteriorament cognitiu lleu, demència en malaltia d'Alzheimer, demència frontotemporal i demència vascular.

Tots tenien dades de tomografia per emissió de positrons compost B Pittsburgh, els valors-amiloide β 42 Innotest a líquid cefalorraquidi, i mostres de líquid cefalorraquidi per a reanàlisi.

Es van reanalitzar mostres de líquid cefalorraquidi (amiloide β 42 i amiloide β 40) emprant Meso Scale Discovery ELISA, i un mètode d'espectrometria de

massa independent d'anticossos. La concordança entre les mesures obtingudes a través Scala Discovery i del mètode d'espectrometria de masses i Pittsburgh compost B va ser alta en els pacients amb deteriorament cognitiu lleu i malaltia d'Alzheimer, mentre que es van observar resultats més variables per el grup cognitivament normal i els grups No-Alzheimer.

La concordança entre Pittsburgh compost B classificació i Meso Scale Discovery/procediment de mesura a través d'espectrometria de massa va ser millorat posteriorment emprant β 42 / 40.

Tot i la major concordança entre Pittsburgh compost B i anàlisi de LCR realitzada centralment, una minoria dels subjectes van mostrar resultats discordants. Si bé es necessiten estudis futurs, els nostres resultats suggereixen que els resultats de biomarcadors d'amiloide poden no ser intercanviables en alguns individus.

QUÈ HEM APRÈS AL DARRER CONGRÉS INTERNACIONAL...?



12th
European
Congress
on Epileptology
(ECE)



12th EUROPEAN CONGRESS OF EPILEPSY

Prague, 12th – 15th September 2016

A continuació tractaré de resumir alguns treballs presentats en el 12è Congrés Europeu de Epilepsia i que me han semblat especialment interessants, agrupats per àrees temàtiques.

FÀRMACOS

Monoteràpies

Se presentaren els estudis pivotals que han permès la aprovació en monoteràpia a Europa del acetat d'eslicarbazepina (ESL) i lacosamida (LCM). Eleanor Ben-Menachem exposà els dades d'un estudi en fase III, randomitzat i doble cec, de no inferioritat, el seu objectiu era demostrar l'eficàcia i seguretat d'ESL en una única dosi diària en adults amb crisis parcials de inici recent, en comparació amb carbamazepina de liberació retardada (CBZ-CR) en dos dosis al dia. Les dosis inicials van ser de 800 mg al dia d'ESL i 200 mg dos vegades al dia de CBZ-CR, que podien augmentar si les crisis no es controlaven. El objectiu primari va ser la proporció de pacients que quedaven lliures de crisis durant 26 setmanes (margen de diferència de no inferioritat: 12%) en la població per protocol. Se randomitzaren 815 pacients. La proporció de subjectes sense crisis durant les 26 setmanes del període d'avaluació va ser comparable entre el grup d'ESL (71.1%) i CBZ-CR (7.6%). Se demostrà que ESL no és inferior a CBZ-CR (diferència mitjana de risc -4.28%, 95%CI -10.3, 1.74%). El percentatge de pacients lliures de crisis al any de tractament va ser 64.7% per ESL i 70.3% per CBZ-CR (diferència mitjana de risc: -5.46%; 95%CI: -11.88, 0.97%).

Michel Baulac presentà un altre estudi semblant que comparà l'eficàcia i seguretat de LCM amb el mateix comparador, CBZ-CR, en un assaig doble cec de no inferioritat. Pacients ≥ 16 anys amb epilepsia de inici recent i crisis focals o generalitzades van ser randomitzats a rebre LCM o CBZ-CR dos vegades al dia, permetent-se un augment flexible de dosi (a partir de 200 mg al dia de LCM i 400 mg al dia de CBZ-CR) depenent del control de crisis. La variable principal va ser la llibertat de crisis durant sis mesos. Se establí com a criteri de no inferioritat que el límit inferior del interval de confiança del 95% no fos major del -12%; risc relatiu respecte a CBZ-CR (RR) $> 20\%$. Se randomitzaren 888 pacients. L'estimació de proporció de pacients lliures de crisis durant 6 mesos indicà no inferioritat de LCM respecte a CBZ-CR en la població per protocol (91.5%; 92.8%)(-1.3% [-5.3%, 2.7%]; -5.7%). També va ser semblant l'estimació de pacients lliures de crisis durant 12 mesos amb LCM i CBZ-CR (77.8%; 82.7%)(-4.9% [-10.9%, 1.1%]; -13.2%). Els percentatges de pacients que referiren efectes adversos van ser semblants per als dos fàrmacs (73.9% de pacients amb LCM i 75.1% de pacients amb CBZ-CR).

Com a conclusió, ESL i LCM són no inferiors a CBZ-CR en el tractament de l'epilepsia de diagnòstic recent.

Nous fàrmacs

El Dr Gil del grup d'epilepsia de l'Hospital Clínic de Barcelona presentà un estudi retrospectiu sobre l'utilitat del perampanel en pacients amb crisis mioclòniques resistents a fàrmacs. Se inclouren 31

QUÈ HEM APRÈS AL DARRER CONGRÉS INTERNACIONAL...?

pacientes en los que perampanel se inició como terapia añadida. El 54% de los pacientes tenían también crisis tónico clónicas y un 16% tenía crisis de ausencia. La etiología de la epilepsia fue variada, incluyendo epilepsia mioclónica juvenil (12 pacientes), mioclonías postanóxicas (5), MERRF (3) y otros. Los pacientes tomaban una media de 2.5 fármacos concomitantes (los más frecuentes fueron LEV, VPA, BZD y ZNS). El tiempo medio con perampanel fue de 6.63 meses. 23 pacientes tuvieron un tiempo mínimo de seguimiento de 6 meses. Hubo una disminución del 75% de las crisis mioclónicas en el 40.9% de los pacientes. 45.5% de los pacientes se quedaron sin crisis mioclónicas y el 72.7% se quedaron sin crisis generalizadas tónico clónicas. Los efectos adversos más frecuentes fueron los psiquiátricos (desde irritabilidad hasta psicosis), mareo e inestabilidad, y la mayoría se solucionaron con una disminución de la dosis. Perampanel parece un fármaco efectivo para disminuir la frecuencia de crisis mioclónicas resistentes asociadas o no a CGTC.

CIENCIA BÁSICA

El grupo de ciencia básica del Instituto de Neurología de Milán presentó los resultados de un estudio llamado "distribución del daño neuronal en especímenes quirúrgicos de cirugía de epilepsia. Los autores (Rossini y col.) analizaron los patrones de expresión de marcadores gliales, neuronales e inflamatorios en tejidos de pacientes con diagnóstico anatomopatológico de displasia cortical focal de tipo IIa. Consideraron el núcleo de la lesión, sus bordes y el área perilesional, identificadas como epileptógenas por EEG de superficie. Se estudiaron también muestras de tejidos sin lesiones displásicas (casos criptogénicos). En el centro de las lesiones displásicas tipo IIb vieron activación glial asociada a pérdida neuronal, activación de la microglía muy importante en la sustancia blanca subcortical linfocitos CD3-positivos perivasculares alrededor de las células balón y cambios en la permeabilidad vascular identificados por extravasación de fibrinógeno, muy prominente en la sustancia blanca. No se observó esta expresión de biomarcadores de daño en las los casos criptogénicos ni en las displasias tipo IIa. Los datos sugieren que existe inflamación cerebral asociada a la alteración neuropatológica lesional en la displasia tipo IIb. La ausencia de dichos marcadores en las displasias tipo IIa y en los casos criptogénicos sugiere que la actividad crítica por sí misma no contribuye al daño cerebral.

DIAGNOSTICO

EEG

El grupo de Milán (Gibbs et al) presentó un estudio sobre la utilidad de la localización de fuentes eléctricas (ESI) con EEG de alta densidad (HD-ESI) en epilepsia extratemporal resistente a fármacos, con un estudio prospectivo en pacientes que necesitaron SEEG para diagnóstico prequirúrgico. Se incluyeron 53 pacientes con epilepsia resistente del lóbulo temporal en los que se realizó un estudio con EEG de alta densidad durante 60 minutos y con posterioridad se analizaron con ESI específico para este tipo de EEG las descargas intercríticas (HD-ESI). Luego se correlacionó la localización anatómica obtenida con los resultados de la SEEG. Hasta el momento se han analizado 28 pacientes y la localización obtenida mediante HD-ESI coincidió con los hallazgos del SEEG en el 68% de los casos. La precisión aumentó cuando se analizaban descargas punta onda (86% de concordancia) respecto a cuando se analizaban solamente ondas lentas focales (43%). Además la concordancia fue mayor en pacientes no lesionales, lo que sugiere que un EEG de alta densidad de 60 minutos analizado con HD-ESI puede aportar información clínicamente relevante sobre la localización de la zona epileptógena en muchos pacientes. Esta herramienta podría contribuir a una mejor colocación de los electrodos durante el SEEG y a una mayor sensibilidad por tanto de la técnica, sobre todo en pacientes sin lesión visible en la RM, que son los que entrañan mayor dificultad.

AUTOINMUNIDAD

El grupo de Elisak y colaboradores de Praga presentaron un estudio en el que analizaron la prevalencia de anticuerpos neuronales en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal de más de un año de evolución. Encontraron anticuerpos en 8 de 108 pacientes (7.4%: anti-CASPR2 n=4, anti-LGII1 n=1, anti-GABAbR n=1, anti-GAD a títulos elevados n=2). Se detectaron anticuerpos en LCR en 4 pacientes (antiCASPR2 n=2, anti-GAD =2). Siete pacientes tuvieron lesión visible en la RM (esclerosis del hipocampo en 3 con anti-CASPR2, aumento de tamaño e hiperintensidad mesial temporal en 2 con anti-GABAbR y antiGAD, lesión semejante a tumor en un paciente con anti-GAD y en un paciente con anti CASPR2 gliosis. La RM fue normal en un paciente con

QUÈ HEM APRÈS AL DARRER CONGRÉS INTERNACIONAL...?

anticuerpos LGI. La duració mitjana de la epilepsia en el grup seropositiu va de 13 anys i en la majoria (6/8) era farmacorresistent. Les característiques de la epilepsia no van ser diferents entre pacients seropositius i seronegatius.

GENÈTICA

Un grup internacional liderat per el Dr. Rubboli de Copenhague va presentar les característiques clíniques i elèctriques d'una nova canalopatia deguda a pèrdua o ganància de funció per mutacions en KCNA2, que codifica el canal de potassi KV1.2. Se van incloure 7 pacients nous i 7 que havien estat publicats anteriorment. L'edat mitjana de l'inici de crisi va ser de 8.2 mesos (1 dia a 17 mesos). Entre els pacients van ser comuns la sensibilitat a la febre, crisis prolongades amb un component mioclònic i la generalització secundària. Cinquè pacients no van tenir crisis i 3 van experimentar una reducció significativa del nombre de crisis. 12 pacients van experimentar signes de disfunció cerebel·losa i 7 van experimentar signes piramidals. Els pacients amb pèrdua de funció del canal van presentar discapacitat intel·lectual lleu-moderada i els que van experimentar un augment de la funció van presentar discapacitat moderada a severa, amb llenguatge absent en 4 d'ells. Ocho pacients van experimentar problemes psiquiàtrics i quatre d'ells exhibien dismorfies facials. Com a conclusió, els pacients amb mutacions en KCNA2 tenen encefalopatia epilèptica precoç amb signes cerebel·losos i piramidals, alteracions cognitives i psiquiàtriques que persisteixen a pesar del bon control de crisi. Els pacients amb pèrdua de funció semblen tenir un fenotip més lleu.

IMAGEN

El Dr. Veersema de Utrecht va presentar un estudi sobre la utilitat de la RM de 7 Tesla en l'avaluació quirúrgica de pacients amb epilepsia. Es van estudiar 37 pacients amb epilepsia focal refractària en els quals es va realitzar RM de 7T i les seves imatges van ser discutides en reunions multidisciplinàries de maneig quirúrgic. Es van comparar els resultats de les RM estàndard (1.5 o 3T) amb els de la RM de 7T. En 9 de 37 pacients (24.3%) la revisió de la RM de 7T va mostrar una lesió que va ser considerada rellevant per prendre una decisió quirúrgica (ocho van ser no lesionals en 3T, en l'altre la RM 7T va revelar patologia

dual quan la RM de 1.5T havia mostrat únicament esclerosi del hipocamp. Tres pacients van ser operats amb confirmació de displàsia cortical tipus IIa o malformació lleu del desenvolupament cortical lleu amb hiperplàsia d'oligodendrocits. En 27/35 pacients amb RM de menor camp no lesional, la RM de 7T no va mostrar tampoc lesions relacionades amb la epilepsia. Dos pacients que van ser operats i en els quals l'anatomia patològica va mostrar displàsia cortical focal, van tenir RM de 7T que havien estat considerades normals. Com a conclusió, la RM de 7T pot mostrar lesions amb potencial epilèptic en pacients amb RM de 1.5 i 3T normals i és una eina que pot ser útil en l'avaluació de pacients amb epilepsia refractària.

ESTATUS EPILEPTICUS

El grup d'epilepsia de l'Hospital Vall d'Hebron va presentar un estudi sobre l'estatus epilèptic refractari: potencials marcadors pronòstics i resultats clínics. El ponent va ser el Dr. Santamarina. Van analitzar tots els pacients amb estatus epilèptic tractats al seu hospital entre el 2011 i el 2015. Es van incloure 266 pacients. D'ells, 11 (4.2%) van ser considerats com a refractaris. Després d'utilitzar una regressió logística, els únics factors independents predictius de refractarietat van ser la presència d'estatus epilèptic en coma o una etiologia potencialment fatal. L'estatus refractari es va associar a un pitjor pronòstic, amb pobre resultat funcional en el 49% dels pacients. Es van associar també a mal resultat funcional l'edat avançada, l'alteració marcada de la consciència al moment de la presentació, i una etiologia potencialment fatal.

Dra. Mar Carreño

Unitat d'Epilèpsia, Servei de Neurologia,
Hospital Clínic de Barcelona

L'ENTREVISTA



Dr. Xavier Montalban

Hospital de la Vall d'Hebron, CEMCAT, Barcelona

BREU BIOGRAFIA

Vaig realitzar els meus estudis de Medicina a la Universitat Autònoma de Barcelona on vaig doctorar-me al 1988, després de completar la meva formació com a neuròleg també al mateix centre. Posteriorment vaig realitzar un fellowship postdoctoral a la Lupus Research Unit, a l'Hospital de Saint Thomas de Londres on vaig començar a interessar-me per la neuroimmunologia.

Al 1990 vaig retornar a Barcelona i a l'Hospital de la Vall d'Hebron, on he desenvolupat la meua activitat assistencial i de recerca en el camp de l'Esclerosi Múltiple.

Actualment sóc Professor de Neurologia a la Universitat Autònoma de Barcelona i cap del departament de Neurologia-Neuroimmunologia a l'Hospital de la Vall d'Hebron i sóc Director del Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (CEMCAT). Aquest centre combina activitat assistencial, assajos clínics i recerca així com docència i té més de 4500 pacients registrats a la seva base de dades.

Què el va fer decidir a fer Neurologia i posteriorment dedicar-se a la Neuroimmunologia i a l'Esclerosi Múltiple?

Jo volia ser Biòleg. Va ser el meu germà gran el que em va convèncer de fer Medicina. No em penedixo de cap manera de la meua decisió. Com a Neuròleg he tingut l'oportunitat de formar-me tant com a metge i com a científic amb una potent base en biologia. Vaig triar Neurologia per que era un camp en expansió que representava tot un repte.

Quina característica valora més en un Neuròleg?

Costa diferenciar del que aprecio en les persones en general: Honestetat, dedicació i coneixement. En el tracte personal i per a la nostra tasca.

Durant la seva vida professional, quin descobriment destacaria en el camp de la Neurologia i perquè?

El descobriment dels primers immunomoduladors, els primers fàrmacs que van canviar la història natural de la malaltia desmielinitzant (EM). Amb l'ictus, som la primera entitat dins la Neurologia que hem estat capaços de modificar la història natural de la malaltia.

Vostè ha format generacions de nous neuròlegs, però on van ser els seus inicis?

A l'escola de Neurologia del Dr. Codina a l'Hospital de la Vall d'Hebron. Una escola excel·lent, molt encaminada a la semiologia i potser mancada d'una certa sistematització. La consolidació i la fusió de la neurologia clínica amb un enfoc més actual la vaig aprendre a Anglaterra; al Queen Square.

Què l'ha fet dedicar-se de forma més intensiva a l'estudi de les malalties neuroimmunològiques?

Va ser la meua recerca en el camp dels anticossos antifosfolípid. Ja durant la meua formació vaig rotar amb el Dr. Vilardell i al St. Thomas vaig estar al grup de lupus d'en Graham Hugues. Estudiàvem els ictus i miràvem els anticossos anti cèl·lula endotelial. En una mostra vam trobar títols estratosfèrics. Es tractava d'un primer episodi d'Esclerosi Múltiple.

De fet d'una de les aportacions de la que em sento més satisfet es la d'haver limitat el paper dels Anticossos antifosfolípid a la Neurologia. Abans eren responsables de tot. Vaig publicar una sèrie d'articles amb resultats negatius i avui el seu paper està limitat a alguns pacients amb ictus jove.

Quins considera que són els reptes a assolir en el camp de l'Esclerosi Múltiple?

Treballar en el camp de la progressió i la neurodegeneració de la malaltia, on estem molt limitats. Diria que és l'actual cavall de batalla, ja que en control del procés inflamatori som més efectius.

També penso que hem d'avançar cap a una medicina de major precisió; fer una bona estratificació de malalts per a saber a Qui l'hi has de donar Què.

L'ENTREVISTA

De quin dels projectes que ha participat està més satisfet? Ens el podria explicar una mica?

D'haver muntat el CEMCAT (Centre per a l'Esclerosi Múltiple de Catalunya), dedicat a la Neuroimmunologia i sobre tot (en un 90%) a l'estudi i tractament de la Esclerosi Múltiple. Som un equip d'unes 72 persones i em sento molt orgullós de la qualitat i nivell de formació dels seus integrants.

D'haver col·laborat en l'establiment dels criteris per a l'Esclerosi Múltiple i de resposta al tractament.

I també, es clar, d'haver muntat la primera Unitat d'Esclerosi Múltiple del país. Vaig començar amb una beca FIS, amb la que vam comprar una campana de flux laminar, un congelador i una centrífuga. Al cap de 6 mesos els del FIS començaven a demanar resultats i els aparells estaven encara embalats! En una guàrdia vaig transformar una habitació en laboratori. Avui això mateix em costaria el càrrec!

Vam iniciar el concepte de multidisciplinarietat treballant amb immunòlegs i neuropsicòlegs.

Quin és el seu projecte més proper?

Canviar la forma de gestió del centre; del CEMCAT.

Anem cap a l'estudi de Big Data en col·laboració amb altres grans centres. La quantitat de dades obtingudes d'aquesta manera ens donarà una manera molt diferent de veure el dia a dia.

Això serà una realitat en 2-3 anys.

Quina creu que ha de ser l'estratègia adequada per a que la neurologia tiri endavant en un moment de crisi com l'actual? Té alguna fórmula magistral?

La Neurologia es tan complexa que ningú no sap neurologia sinó els neuròlegs i no tots! (riem). Així que crec que és una especialitat que es defensa sola.

Somïi, com creu que serà la vida del Neuròleg d'aquí 20 anys?

Formant part d'equips multidisciplinaris. Estem emprant noves eines que ens permetran fer medicina sense malalt, fent medicina a distància i evitant els desplaçaments innecessaris dels malalts, com estem fent ja amb el teleictus. Imagino més medicina de despatx amb maneig d'informació passiva i espais adequats per fer-ho possible. I és clar, sempre amb una bona formació i esperit científic. Fer investigació és l'única manera de no avorrir-se després de 20 anys dedicat a la professió.

Si un fill seu, li digués que vol ser neuròleg, li donaria suport, o li trauria del cap?

Tinc dos fills grans i dos de petits. Cap dels grans és metge. Si algun dels petits mostres interès el que faria seria el de sempre: acompanyar i donar suport. Tampoc em faria especial il·lusió que es dediquessin a la neurologia o a la medicina.

Escull un lema o una frase feta amb la que s'identifiqui

Aquí en van dues:

"La realitat és molt tossuda."

"Has d'aprendre a dir **No ho sé.**"

A quina ciutat li agradaria viure?

Cada quatre anys a una de diferent amb base a Barcelona.

Recomani'ns una cançó?

"Angelitos negros" cantada per Roberta Flack.

Un llibre?

"El retrat de Dorian Gray" d'Oscar Wilde.

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

El veig força brillant i farcit d'especialistes que no tenen a veure amb la medicina, més enllà de les figures clàssiques com els neuropsicòlegs (que també), treballarem colze a colze amb físics, informàtics, decoradors i molts d'altres.

Dr. Eveli Peral

Vocal junta SCN

EL RACÓ DEL RESIDENT

DONA DE 65 ANYS AMB PARESTÈSIES I DEBILITAT

Es tracta d'una dona de 65 anys, sense antecedents familiars ni patològics d'interès, que consulta per una clínica progressiva de 6 mesos d'evolució de parestèsies distals a les extremitats inferiors junt amb una inestabilitat de la marxa.

La pacient no refereix sensació de debilitat associada, dolor o alteració d'esfínters, i tampoc explica simptomatologia visual, bulbar ni cognitiva. Així mateix, nega l'aparició de lesions cutànies o mucoses. Com a única clínica associada refereix una pèrdua de 10kg de pes i dolor abdominal sense alteració del ritme deposicional els darrers 6 mesos, pel que s'ha realitzat una analítica on destaca una trombocitosi i una ecografia abdominal on s'observa una hepatosplenomegàlia.

A l'exploració neurològica destaca una lleu debilitat de la musculatura intrínseca d'ambdues mans i per a la dorsiflexió d'ambdós peus, essent la resta de balanç muscular normal. Presenta una hipoestèsia en mitjà alt amb una sensibilitat vibratòria abolida a nivell distal a les extremitats inferiors, una areflèxia rotuliana i aquílea i un RCP flexor bilateral. La marxa és inestable amb augment de la base de sustentació i presenta una impossibilitat per mantenir-se en bipedestació amb els peus junts. La resta d'exploració neurològica i sistèmica és anodina.

Com a proves complementàries es realitza un estudi electrofisiològic que mostra un patró compatible amb una poliradiculoneuropatia sensitivo-motora adquirida de tipus desmielinitzant (Figures 1, 2 i 3). A l'analítica destaca una trombocitosi (512.000 plaquetes/ μ L [normalitat 150.000-400.000]) i una elevació de la TSH (6.57 μ UI/mL [normalitat 0.27 - 4.2]) amb una T4 lliure normal. La funció renal i hepàtica són normals, i no presenta cap dèficit vitamínic. El líquid cefaloraquídi mostra una bioquímica normal. L'estudi d'autoimmunitat (incloent anticossos anti-gangliòsid de tipus IgG i IgM i anti-MAC) és també normal. Les serologies per a VIH, VHB i VHC són negatives, així com els marcadors tumorals. La radiografia seriada òssia no mostra alteracions. Al proteïnograma s'observa una banda de mobilitat restringida a zona gamma, pel que es sol·licita un estudi de paraproteïnes. A més, dins l'estudi etiològic hi manca una dada analítica necessària per a confirmar la sospita diagnòstica.

Dr. Jordi Ciurans

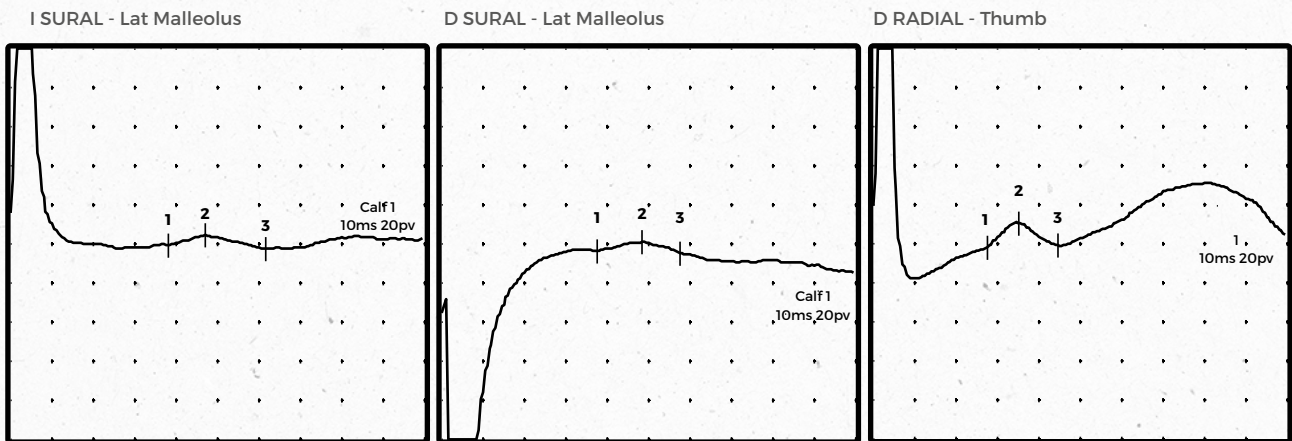
Servei de Neurologia

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

EL RACÓ DEL RESIDENT

FIGURA 1 - NEUROGRAFIA SENSITIVA

Nevio/Lugares	Rec. Site	Latency (ms)	Amp. 2-3 (μ V)	Distance (cm)	Velocity (m/s)
D RADIAL - Thumb					
1.		2,75	11,7	10	36,4
I SURAL - Lat Malleolus					
1. Calf	Lat Malleolus	3,80	7,0	12	29,8
D SURAL - Lat Malleolus					
1. Calf	Lat Malleolus	3,75	5,4	10	24,8



EL RACÓ DEL RESIDENT

FIGURA 2 - NEUROGRAFIA MOTORA

Nevio/Lugares	Latency (ms)	Amp. 2-3 (μ V)	Distance (cm)	Velocity (m/s)
D MEDIAN - APB - canell				
1. Canell	6,85	6,5	6,5	
2. Colze	13,80	4,8	20,5	35,3
D ULNAR - ADM				
1. Canell	3,58	7,5	7	
2. Infra-Colze	3,75	5,4	17,5	37,6
3. Supra-Colze	3,75	5,4	13	41,3
D TIBIAL				
NR				
I TIBIAL				
NR				
I COMM PERONEAL - EDB				
NR				
D COMM PERONEAL - EDB				
1. Turmell	12,40	0,2	7,5	
2. Cap peroné	32,70	0,2	32	24,2

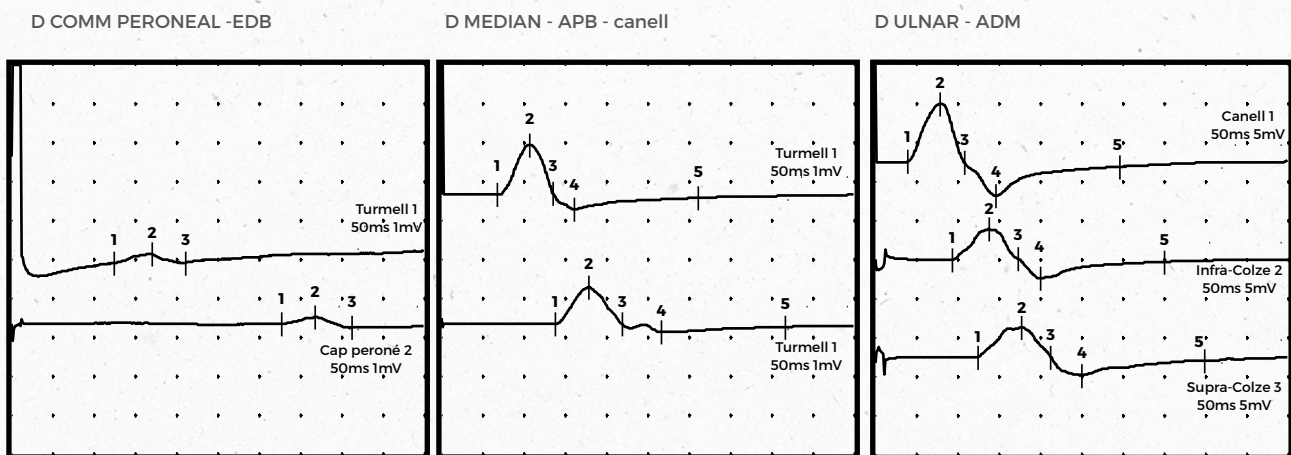


FIGURA 3 - F WAVE

Nevio	Mín Lat F (ms)	Máx Lat F (ms)	Lat Media F (ms)
D ULNAR - ADM	NR	NR	NR

HISTÒRIES DE LA HISTÒRIA DE L'SCN

El Dr. Lluís Barraquer i Roviralta (1855-1920) Fundador de la Neurologia a Catalunya

Dr. Adrià Arboix, Editor adjunt

El Dr. Barraquer i Roviralta és un dels grans metges de la història de la medicina catalana.

Va néixer a Barcelona l'any 1855, a on va estudiar la carrera de Medicina amb uns estudis que foren brillants i es va llicenciar als 23 anys, el 1878.

Dos van ser els seus principals mestres en la seva època de formació: el seu propi germà, el Dr. Josep Barraquer, il·lustre oftalmòleg i gran coneixedor de l'anatomia del sistema nerviós; i el Dr. Bartomeu Robert, internista prestigiós, amb gran interès per a la neurologia clínica, i que més tard ocuparia l'alcaldia de Barcelona.

L'any 1882, quatre anys després d'acabada la carrera de Medicina, quan tenia 27 anys d'edat, l'Administració de l'Hospital de la Santa Creu li va confiar la direcció del primer servei de malalties del sistema nerviós que ha existit a Catalunya i a l'estat espanyol, eventualitat que representaria la fundació de la Neurologia Clínica catalana. Per tant, es considera aquest any 1882, l'any del naixement d'una nova especialitat mèdica a Catalunya i a l'estat espanyol: la neurologia clínica, sent-ne el fundador el Dr. Lluís Barraquer i Roviralta. Posteriorment va fundar també el Dispensari de Neurologia de l'Hospital de Nostra Senyora del Sagrat Cor. Per tant l'assistència neurològica hospitalària, en l'època del Dr. Barraquer i Roviralta va ser capdavantera en aquests dos hospitals barcelonins.

A l'Hospital de la Santa Creu, el dispensari del Dr. Barraquer es va denominar d'Electrologia i Neuropatologia.

El Dr. Barraquer i Roviralta no es prodigava com a conferenciant, però les seves lliçons tenien una densitat i una arrel clínica tan profunda que les feia inoblidables. El seu arxiu personal contenia la neurologia en imatges, amb un immens fitxer literari i fotogràfic propi, el qual va arribar a la xifra de dues

mil peces, d'un valor mèdic i docent importantíssim.

El 1922, va entrar a formar part de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, en la qual hi havia doctors del prestigi docent i professional de Cardenal, Fargas, Ribas, Suñé i Molist.

El Dr. Barraquer indicà, per primera vegada al nostre país, la necessitat de fer intervenir determinades lesions cerebrals oferint als malalts l'única possibilitat de curació que existia per a ells. Es considera per tant el precursor de la Neurocirurgia. A partir de 1910, va fer intervenir una sèrie de pacients epilèptics, gairebé tots d'origen traumàtic. Les operacions consistien en excisions de les àrees cerebrals afectades per la lesió. Amb el seu geni, Barraquer impulsà els eminents cirurgians de la seva època, entre els quals destacaven Salvador Cardenal, Enric Ribas i Antoni Reventós; a iniciar la neurocirurgia, esdevenint-ne el precursor.

Cal remarcar un aspecte personal molt significatiu que estava relacionat amb la seva delicadesa en el tracte amb els companys, que era extremada, considerant per igual el metge novell que aquell professional ja carregat d'experiència. Va guardar sempre tota classe de consideracions als seus col·legues sense fer mai gala de la seva superior cultura i màxima autoritat en el seu Servei. Sempre va ser, més que el director i professor, el company franc i lleial de tots aquells que acudien al seu consell i a les seves explicacions científiques.

Els historiadors de la medicina ressalten, en el Dr. Barraquer i Roviralta, la seva humilitat que el feia ésser assequible per a tothom i, així, es trobava content entre la gent humil del seu dispensari, on amb tanta assiduitat estudiava els seus malalts, escoltant els seus relats i donant remei, o si més no, consol i bons consells a tots els qui el visitaven. Vida de perfecte cavaller, de clínic magistral, d'original investigador i de mestre de la neurologia catalana,

HISTÒRIES DE LA HISTÒRIA DE L'SCN



amb la seva activitat incansable. I home també de costums i tracte modestíssim, era un gran aficionat al camp.

Barraquer es caracteritzava també pel seu vestir modest, i per conservar una personalitat intacta que no havia claudicat als embats d'una clientela aclaparadora. Tenia un esperit gairebé místic, propici a passar-se hores sobre el llibre i el malalt. Vivia sense ostentació i el seu caràcter refusava les exhibicions, i pel seu ascetisme, estava per damunt de l'esperit social i extravertit que tenien alguns metges de la seva època. Va ser un home pràcticament sense anecdotari, però deixà imprès el seu pas per la història de la medicina catalana.

Les seves contribucions a la literatura mèdica més significatives porten el seu epònim i són: La "malaltia de Barraquer", o lipodistròfia progressiva; "el signe del contrast de Barraquer", "el reflex de prensió del peu de Barraquer"; "l'atetosi associada a les encefalopaties infantils, forma simptomàtica de Barraquer"; i "l'atròfia hemilateral generalitzada de Barraquer".

Va morir el 12 d'octubre de 1928 a la seva finca de Sant Climent de Llobregat (Barcelona) als 73 anys d'edat.

RACÓ LITERARI

Dr. Adrià Arboix | Editor adjunt

Enric Cassases, Barcelona 1951

No haver-te conegut seria
terrible,
però terrible, terrible.
i no ho sabria...
a sobre no ho sabria.

Scott Fitzgerald, 1896-1940

L'escriptor nord-americà Francis Scott Fitzgerald (1896-1940) fa començar la seva famosa novel·la "El gran Gatsby" publicada l'any 1925 amb aquesta sentència

En els meus anys juvenils, i més vulnerables que els d'ara, el meu pare em donà un consell en el qual no he parat de rumiar de llavors ençà.
"Sempre que et vinguin ganes de criticar algú -em va dir-, recorda que en aquest món no tothom ha tingut els avantatges que tu has tingut"

Muslih-Ud-Din Saadi, poeta persa, 1203-1291

"Em lamentava de no tenir sabates, quan en passar davant la porta de la mesquita de Damasc vaig veure un home al qual li faltaven les cames. Vaig deixar de lamentar-me i de malparlar contra el destí"

Gerard Vergés, Tortosa, 1931-2014

Maig d'amor

Són certes les paraules que vam dir-nos,
certa la primavera del teu cos
i cert l'espill d'amor dels teus ulls negres.

Suau plovia sobre el bosc tindríssim
de pins i diminutes margarides.
Sols el silenci, sols nosaltres sols.

D'aquí a molts anys potser recordaràs
que algú, algún dia, et va estimar moltíssim.

I et pujarà a la gola una dolçor
com una inmensa mel, com una música.
La mateix dolçor que ara jo sento
recordant-te en la meua soledat.

Res no val tant com un instant d'amor.

EL CATALÀ NEUROLÒGIC ÉS FÀCIL

Dr. Adrià Arboix | Editor adjunt

Els mots compostos: amb guionet o sense guionet?

EXEMPLES AMB GUIONET

- Còrtico-talàmic
- Còrtico-espinal
- Glosso-faringi
- Glosso-labio-laríngia
- Músculo-cutani
- Neuro-muscular
- Ponto-cerebel·lós

EXEMPLES SENSE GUIONET

- Hipoglós
- Glossodínia
- Neurofibril·la
- Corticotropina

En els primers mots amb guionet la relació entre els components és de coordinació copulativa, és a dir, el guionet admetria d'ésser substituït per la conjunció copulativa "i" (exemple: fibra que uneix còrtex i medul·la: cortico-espinal). En canvi, una substitució així és impossible en els mots del segon grup que cal escriure sense guionet.

PAU SÁNCHEZ

Director Pla Sociosanitari
pau.sanchez@gencat.cat

Barcelona, 30 d'agost de 2016

Benvolgut Pau Sánchez

Ens complau informar-te que hem inaugurat una nova secció en el nostre Butlletí Neurologia Catalana sobre els Plans Directors de Salut.

En el darrer butlletí, que va sortir el mes passat i que adjuntem, varem publicar el Pla Director de la Malaltia Vasculat Cerebral sobre "La Rehabilitació per a Pacients amb Ictus"

En la línia del que varem estar parlant, ens plauria molt poder comptar amb la vostra contribució per al proper número de "Neurologia Catalana N30" del mes d'octubre que aniria orientada a donar a conèixer entre els nostres socis quina estratègia es planteja per a Malalts amb Malalties Neurodegeneratives a Catalunya, que cada vegada van en augment. Estaria emmarcat dins el nou model socio-sanitari 2020.

L'extensió seria entre 1000 i 1500 paraules i l'entrega seria cap el 20 d'octubre.

Esperem que pugueu contribuir amb aquest material, que segur serà de molt interès per als nostres lectors.

Ben cordialment.

Dr. Yaroslau Compta

Editor en Cap

Dr. Jerzy Krupinski

Membre Comitè Editorial

Dr. Francesc Purroy

President SCN

Dr. Yaroslau Compta

Editor Butlletí

Benvolguts companys,

La lectura del Butlletí de la Societat sempre aporta un valor especial pels neuròlegs jubilats. Un bon nombre de veterans - entre els què hi figuro- restem apartats dels canvis i les novetats del món neurològic, i del progrés mèdic que lentament modifica el nostre coneixement. El Butlletí ens és una bona font d'informació tan social com científica.

En aquest sentit de la necessària documentació cal felicitar els Drs. J. Navarro, J. Valls, L. Peri, i M. Martí, que en el darrer número del Butlletí (el 29) publiquen una excel·lent posada al dia sobre la Disautonomia, amb una bibliografia acuradament actualitzada fins el 2015, un esforç que no pocs autors obliden. L'enhorabona més sincera pels autors.

Són diversos els apartats del Butlletí que conciten un comentari encomiàstic. Ara només vull palesar el sentiment de condol pels dos col·legues que han merescut una adient necrològica. Els Dr. Joan Obach, i el Dr. Josep M Olivé, són dos grans noms, vinculats amb Barcelona i Reus respectivament, que s'incorporen de ple dret a la nostra història més recent. Precisament el Dr. Obach, juntament amb el Dr. Oliveras de la Riva, cap del servei, i el Dr. Josep M Aragonès, foren mestres inoblidables durant la meva estada a la clínica de neurologia de l'Hospital Clínic, els cursos 1962 a 1965. Obach destacava per la seva bonhomia i, neurològicament pel seu interès per l'electronistagmografia. Força sovint venien a comentar els seus pacients neurològics, les llavors joves promeses, el Dr. Agustí Codina, i el Dr. Adolf Pou, lluint ja un fort domini de l'especialitat, i una sana competència entre ells dos. El gran Oliveras, prestigiós clínic i neuropatòleg, sovint tancava les discussions amb el seu parer i dictamen histològic. Tots ells resten vius al nostre record, i ens omplen el cor d'una dolça enyorança.

Endavant col·legues! La Societat Catalana de Neurologia és l'Entitat destinada a aixoplugar tots els aspectes, científics i polítics, de la nostra Especialitat, tan bon punt com el nostre Govern aconsegueixi l'Estat que Catalunya es mereix.

Fins sempre,

Dr. Romà Massot i Punyet

Tàrragona

MH de l'SCN

Barcelona, 30 d'agost de 2016

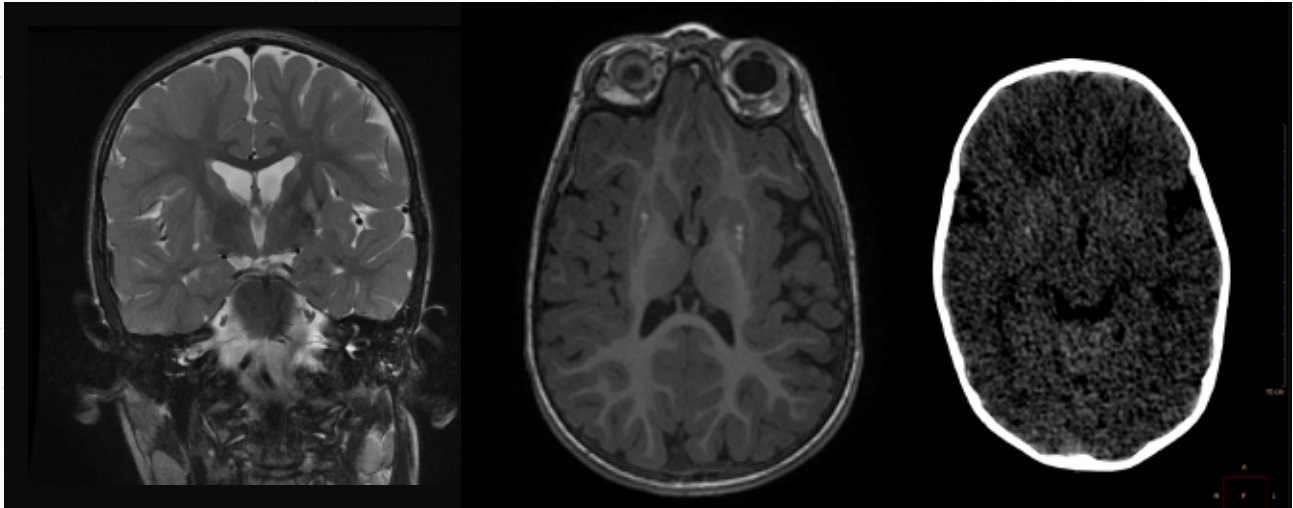
REpte EN NEUROIMATGE

Belén Pérez-Dueñas, Mónica Rebollo, Jordi Muchart i Dario Ortigoza

Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat

Begoña Azua

Hospital Son Llatzer, Palma de Mallorca



Brain MRI at 5 years old

A. Coronal FSE T2 shows severe volume loss and high signal intensity of both putamen nuclei. The caudate nuclei are less affected.

B. Axial FSPGR T1. High intensity foci can also be seen within the small putamen nuclei which suggest calcification.

CT scan at 11 months old

C. Tiny focus of calcification can be found in the right putamen nucleus. The high intensity T1 foci in B are probably related to the development of more calcifications. CT scan was not repeated at 5 yo due to radiation safety concern.

This 5 year-old boy was born to non-consanguineous European Spanish parents with no family history of note. His early development was on average until the age of 11 months. At this time, in the context of viral infection and fever, he showed an acute episode of irritability, hypotonia, abnormal movements of his limbs (tremor, uncoordinated movements) and progressive lethargy requiring intensive care unit support. He received corticosteroids for suspected ADEM. Cranial CT and brain MRI revealed bilateral striatal necrosis and putaminal calcification, which led to the suspicion of Leigh syndrome, and the patient was put on a mitochondrial "cocktail".

One month later, he suffered a second acute encephalopathic episode triggered by an infection. In ten days he became severely hypotonic and tetraparetic, and developed dystonic posturing.

Since the age of 14 months until now, the patient has remained clinically compensated, despite recurrent viral infections. He developed chilblain lesions in toes and ears at the age of 3 years, which improved spontaneously.

! Properament, la resolució d'aquest cas..

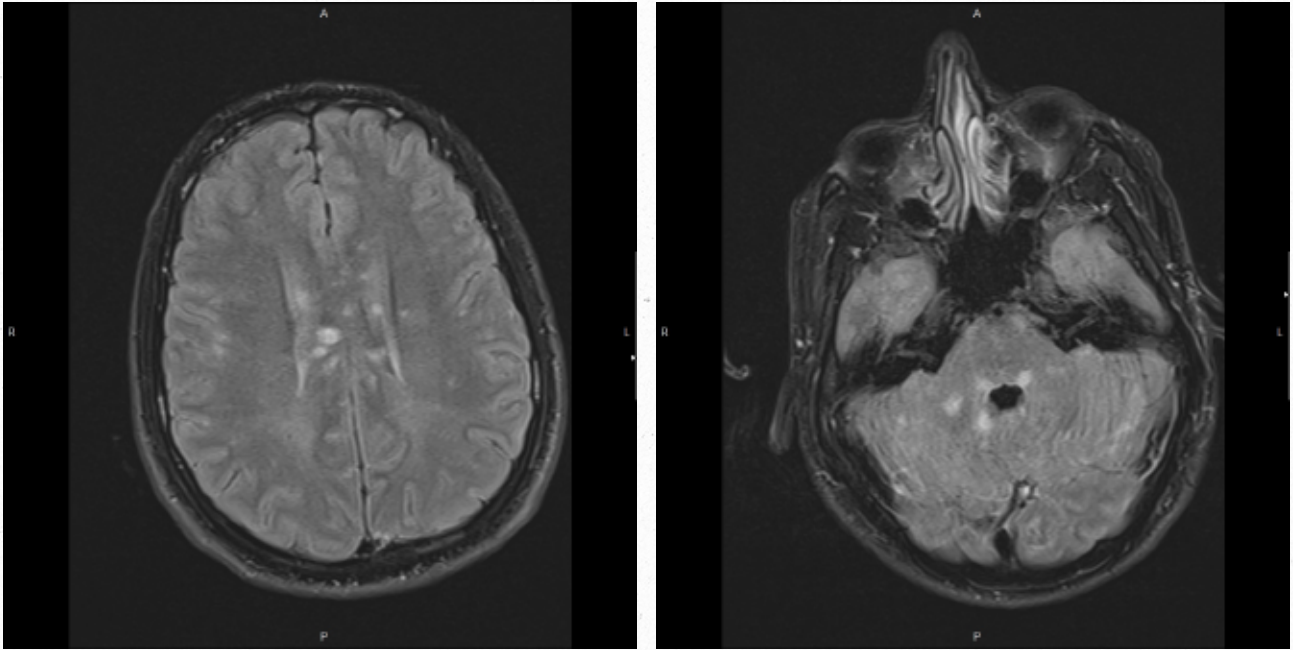
REpte EN NEUROIMATGE

SOLUCIÓ AL REpte EN NEUROIMATGE DEL BUTLLETÍ 29

Dr. Francesc Graus i Dr. Domingo Escudero

Programa de Neuroimmunologia. Servei de Neurologia.

Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS



DIAGNÒSTIC

El pacient va ser diagnosticat de síndrome de Susac. Es tracta d'una endoteliopatia immunomediada que afecta la microcirculació de cervell, retina i còclea. Es presenta amb la tríada de encefalopatia, sordesa neurosensorial i oclusió de branques arterials de la retina. La tríada completa està present només en el 20% de casos. La encefalopatia en un 80%, còclea 50% i retina en un 45%. A la RM se solen trobar lesions de substància gris i de substància blanca, de petita mida (4-8 mm), de predomini supratentorial, hipointenses en T1 i hiperintenses en FLAIR i T2. Solen ser hipercaptants. Altres localitzacions usuals són cerebel, peduncles, tronc, ganglis basals i tàlem. Sempre hi ha una afectació més o menys extensa de cos callós, especialment la porció central. Finalment apareixen "forats" a cos callós.

- Susac JO, Egan RA, Rennebohm RM, Lubow M. Susac's syndrome: 1975-2005 microangiopathy/autoimmune endotheliopathy. *J Neurol Sci.* 2007 Jun 15;257(1-2):270-272.

- Dorr J, Krautwald S, Wildemann B, et al. Characteristics of Susac syndrome: a review of all reported cases. *Nat Rev Neurol* 2013;9:307-16.



Societat Catalana de Neurologia

FUNDACIÓ SCN

c/ Calvet 30, 08021 Barcelona

Telèfon: 93 201 75 71 | scn@suportserveis.com

www.scn.cat