

Investigación de enfermedades neuroológicas en España

Documento de consenso sobre
estrategias y prioridades

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA

Coordinador: Eduardo Martínez Vila



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NEUROLOGÍA

Investigación de enfermedades neurológicas en España

Documento de consenso sobre
estrategias y prioridades

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUROLOGÍA



Coordinador: Eduardo Martínez Vila



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NEUROLOGÍA

Título original: Investigación de enfermedades neurológicas en España.
Documento de consenso sobre estrategias y prioridades

© 2010, Sociedad Española de Neurología. Todos los derechos reservados.

ISBN: 978-84-7989-641-6

Depósito legal:

Realizado por:

Luzán 5, S. A.
Pasaje de la Virgen de la Alegría, 14
28027 Madrid
<http://www.luzan5.es>



El titular del © se opone expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal)

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin el permiso escrito de los titulares del *copyright*.

ESTRATEGIAS PARA LA MEJORA DE LA INVESTIGACIÓN NEUROLÓGICA EN ESPAÑA

Coordinador

Jordi Matías-Guiu Guía

Resto de miembros

Jesús de Pedro Cuesta
Juan Carlos García Moncó
Josep María Grau Venciana
Juan La Huerta Dal-ré
Eduardo Martínez Vila
Pascual Sánchez Jesús
Mar Tintoré Subirana

CEFALEAS

Coordinador

Valentín Mateos Marcos

Resto de miembros

María Luz Cuadrado Pérez
Samuel Díaz Insa
Mariano Huerta Villanueva
Rogelio Leira Muiño
Julio Pascual Gómez
Patricia Pozo Rosich
Margarita Sánchez del Río

ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES

Coordinador

Joaquín Serena Leal

Resto de miembros

José Álvarez Sabin
Juan Francisco Arenillas Lara
José Castillo Sánchez
Antonio Dávalos Errando
Exuperio Díez Tejedor
Jaime Masjuan Vallejo
José Vivancos Mora

ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES

Coordinador

Óscar Fernández Fernández

Resto de miembros

Txomin Arbizu Urdiain
Rafael Arroyo González
Juan Antonio García Merino
Guillermo Izquierdo Ayuso
Javier Montalbán Gairin
Celia Oreja Guevara
Alfredo Rodríguez Antigüedad

EPILEPSIA

Coordinador

José María Serratosa Fernández

Resto de miembros

Antonio Gil-Nagel
Mar Carreño Martínez
Carlos Casas Fernández
Irene García Morales
Juan Gómez Alonso
Juan Carlos Sánchez Álvarez
Vicente Villanueva Haba

NEUROLOGÍA DE LA CONDUCTA Y DEMENCIAS

Coordinador

José Luis Molinuevo Guix

Resto de miembros

Carmen Antúnez Almagro
Marcelo Berthier Torres
Mercè Boada Rovira
Teodoro del Ser Quijano
Ana Frank García
Albert Lleó Bisa
Javier Olazarán Rodríguez

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Coordinador

Gurutx Linazasoro Cristóbal

Resto de miembros

Pedro García-Ruiz Espiga
Francisco Grandas Pérez
Jaime Kulisevsky Bojarski
Rosario Luquín Piudo
Adolfo Mínguez Castellanos
Pablo Mir Rivera
José Obeso Inchausti

Índice

I. Aspectos metodológicos y desarrollo del proyecto	11
II. Investigación en Neurología. Aspectos estratégicos y prioridades	21
III. Investigación en enfermedades neurológicas. Prioridades	39
III. 1. Cefaleas	
III. 2. Enfermedades cerebrovasculares	
III. 3. Enfermedades desmielinizantes	
III. 4. Epilepsia	
III. 5. Neurología de la conducta y demencias	
III. 6. Trastornos del movimiento	
IV. Anexos	99



Prólogo

En los países desarrollados, las enfermedades neurológicas representan un problema sociosanitario de primera magnitud, con unas consecuencias económicas de extraordinaria importancia. Además, por sus frecuentes repercusiones sobre la capacidad física y mental de los pacientes, las enfermedades del sistema nervioso tienen una considerable relevancia social, al incidir como ninguna otra sobre el entorno familiar, social y profesional del individuo afecto. En las próximas décadas, el impacto de las enfermedades neurológicas se verá, además, muy probablemente incrementado, en relación con el envejecimiento de las poblaciones y el consiguiente aumento de las patologías asociadas a la edad, como el ictus, las demencias o la enfermedad de Parkinson, entre otras.

Las enfermedades neurológicas son responsables de casi el 50% de toda la enfermedad incapacitante, y la investigación es la única puerta a la esperanza de una mejoría o recuperación de la patología, merced al avance en el conocimiento científico. En Neurología, no sólo no existe una contraposición entre la actividad asistencial y la investigadora, sino que la máxima calidad de la asistencia se alcanza cuando convive en un ambiente de potente actividad investigadora. En esta línea de pensamiento se sitúa la afirmación del Instituto de Salud Carlos III, cuando dice "... la investigación sanitaria es un elemento necesario para el éxito de cualquier estrategia que se proponga mejorar la salud de los ciudadanos. La integración de la investigación con la práctica clínica garantiza una mayor calidad de los servicios de salud y una mejor y más rápida implantación de los avances científicos en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades, y un cuidado más ético y eficaz de los pacientes". En efecto, en la investigación biomédica, el papel de los clínicos resulta crucial e imprescindible, dada su estratégica cercanía al paciente, lo que permite un conocimiento de primera mano de sus problemas y necesidades reales.

En la última década, tanto la Sociedad Española de Neurología (SEN) de forma institucional como algunos de sus miembros a título individual han llamado la atención sobre la necesidad de potenciar la investigación en enfermedades neurológicas. En el año 2002, la SEN, en el documento *Plan estratégico nacional para el tratamiento integral de las enfermedades neurológicas*, manifestaba que "la investigación de las enfermedades neurológicas es una parte integrante y fundamental de la asistencia al enfermo neurológico, que repercute directamente en el grado de excelencia de la misma.

La investigación mejora la calidad de la asistencia, [...] así como el de los métodos diagnósticos y terapéuticos”, y se reclamaba la urgente necesidad de “poner en marcha un plan de investigación en Neurología basado en la estrecha integración de la investigación clínica y básica, y en el que participen de forma activa y fundamental neurólogos con la adecuada formación investigadora”. Lamentablemente, ninguno de los requerimientos efectuados tuvo por parte de las administraciones públicas la respuesta esperada, a la vez que se ha seguido manteniendo la tendencia a priorizar de forma sistemática los proyectos experimentales en perjuicio de la investigación clínica. La formación en 2006 de Redes Temáticas de Investigación (RETICS) y de Centros de Investigación Biomédica en Red (CABER) tampoco significó ni se aprovechó como una oportunidad para potenciar la investigación clínica. Aunque en Neurología están activas la Red de Investigación Cooperativa Neurovascular (RENEVAS), la Red Española de Esclerosis Múltiple (REEM) y el Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), también aquí los grupos experimentales de investigación son mucho más numerosos y se ven favorecidos en detrimento de los grupos clínicos. El desarrollo de una adecuada investigación traslacional requiere una decidida política orientada a la formación, a la subvención y a la potenciación de los grupos de investigación clínica, lo que no se ha realizado.

Para el adecuado desarrollo de la Neurología, es esencial potenciar los grupos de investigación clínica y traslacional, coordinados por neurólogos, trabajando en colaboración con grupos básicos, y en sintonía con una política científica que los facilite y promueva.

La SEN, como asociación científica independiente que aglutina a la práctica totalidad de los neurólogos españoles, no sólo está autorizada, sino que también debe considerarse obligada a manifestarse sobre la situación de la investigación en Neurología en nuestro país (debilidades, fortalezas, oportunidades y amenazas) y plantear estrategias para mejorarla. Asimismo, y por razones obvias, la SEN debe manifestarse sobre las prioridades en investigación en enfermedades neurológicas, y proponer recomendaciones.

Esta postura encuentra plena justificación en el artículo 5 de los Estatutos de la SEN, que considera entre sus finalidades generales “promocionar y fomentar el progreso de la Neurología ...” (punto 5a), “fomentar la interacción entre los profesionales de la especialidad médica neurológica y todos los sectores de la sociedad [...] para el desarrollo, el estudio y el conocimiento científico y práctico de la especialidad” (punto 5b) y “defender los intereses de los neurólogos en situaciones relacionadas con la especialidad” (punto 5f).

En concordancia con lo anteriormente expuesto, y para poner las bases de una postura oficial sobre investigación, la Junta Directiva de la SEN aprobó a principios de 2009 la realización de un proyecto cuyos objetivos fundamentales fueron identificar estrategias para potenciar la investigación en Neurología y establecer prioridades de investigación en distintos grupos de enfermedades neurológicas.

La monografía *Investigación de enfermedades neurológicas en España. Documento de consenso sobre estrategias y prioridades* es fruto de casi 1 año de trabajo, durante el cual se diseñó la metodología más adecuada, se elaboró todo el material de trabajo, se seleccionó a los expertos en cada área (en colaboración con los grupos de estudio de la SEN), se llevaron a cabo reuniones de trabajo estructuradas (primero de forma individual y posteriormente grupal), se analizaron numerosos documentos de propuestas, y se seleccionaron y ordenaron las estrategias y prioridades con mayor significación, entre otras actividades. Estos aspectos han sido tratados en el capítulo I "Aspectos metodológicos y desarrollo del proyecto" por el Dr. Fernando Caballero, experto en metodología de la investigación, y responsable del diseño global del estudio. El capítulo II recoge las conclusiones que hacen referencia a los aspectos estratégicos y a las prioridades de la investigación en Neurología, mientras que el capítulo III está dedicado a las prioridades en investigación en una serie de grupos de enfermedades neurológicas (en este primer documento fueron, siguiendo la terminología que denomina a los diferentes grupos de estudio, cefaleas, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades desmielinizantes, epilepsia, neurología de la conducta y demencias, y trastornos del movimiento). En un anexo se han recogido las propuestas referentes a estrategias y prioridades, las cuales, al no alcanzar la significación adecuada, no fueron incluidas en los capítulos previos.

Las conclusiones presentadas en *Investigación de enfermedades neurológicas en España. Documento de consenso sobre estrategias y prioridades* son un punto de partida y una guía para orientar la actuación de los neurólogos y de la SEN, y, de alguna forma, también una referencia de obligada consulta para las administraciones públicas en temas de investigación. Lógicamente, las prioridades y las estrategias en investigación deben ser revisadas y actualizadas dentro de unos años, lo que, además, permitirá evaluar los avances conseguidos y el papel desempeñado en los mismos por la SEN y los neurólogos españoles.

El hecho de que este proyecto haya llegado a hacerse realidad ha sido posible gracias al trabajo y a la ilusión de numerosas personas. Mi más sincero agradecimiento a los cerca de 60 neurólogos que participaron como expertos, contribuyendo con su tiempo y su ciencia a que este documento alcanzase una excelente calidad,

así como a los coordinadores de los grupos de estudio por su estrecha colaboración con la Junta Directiva en la selección de expertos en el área correspondiente. Durante todo el proyecto, la Dra. Ana Morales, vicepresidenta segunda de la SEN, fue un apoyo constante, un estímulo y un ejemplo de buen hacer, y a quien debo un especial reconocimiento.

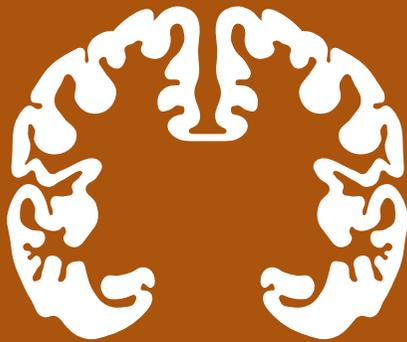
Finalmente, quisiera dar las gracias a los miembros de la Junta Directiva de la SEN (2008-2009) por el apoyo prestado a este proyecto, al Grupo Ferrer, a los laboratorios del Dr. Esteve por contribuir a la financiación del mismo y a Luzán 5 por el cuidadoso trabajo editorial realizado.

Dr. Eduardo Martínez Vila

Coordinador del proyecto

Investigación de enfermedades neurológicas en España. Documento de consenso sobre estrategias y prioridades

Ex presidente de la SEN (2008-2009)



I. ASPECTOS METODOLÓGICOS Y DESARROLLO DEL PROYECTO

Fernando Caballero Martínez

**Unidad de Investigación. Dirección Académica de Medicina
Universidad Francisco de Vitoria. Madrid**

OBJETIVOS

Con la puesta en marcha del presente proyecto, el equipo de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Neurología (SEN) en 2009 solicitó una participación activa al colectivo de neurólogos asistenciales con más experiencia e interés en la investigación, para colaborar en una propuesta de debate y consenso corporativo sobre:

- **Áreas prioritarias** de la investigación clínica neurológica en España en el próximo quinquenio.
- **Estrategias para la mejora** de la investigación clínica neurológica en España en respuesta a los obstáculos y a las dificultades que lastran su desarrollo actual.

La finalidad de esta iniciativa era elaborar un *Informe sobre líneas prioritarias y propuestas de desarrollo de la investigación clínica en la Neurología española*, destinado a su difusión entre la profesión y entre los potenciales planificadores, promotores y financiadores de la investigación biomédica (autoridades sanitarias, entidades públicas y fundaciones sociosanitarias, empresas farmacéuticas, gestores de centros sanitarios...).

Con ello se pretende generar un debate sobre el tema, fomentar la captación de nuevos recursos y reorientar los medios disponibles hacia la investigación más prioritaria y necesaria (según los intereses identificados por la propia especialidad).

PARTICIPANTES

La propuesta ha implicado como sujetos principales de investigación cualitativa al colectivo de clínicos especialistas en Neurología con intereses en la investigación, en especial a los neurólogos expertos de los grupos de trabajo de la SEN y a otros clínicos con reconocido perfil investigador y mérito bibliográfico. Asimismo, al proyecto se incorporó algún neurólogo no asistencial, por su trayectoria y/o responsabilidad actual en otros ámbitos de la investigación neurológica (pertenecientes a centros públicos de investigación o a departamentos médicos de la industria farmacéutica).

La propuesta preliminar de posibles participantes en el proyecto —expertos en investigación en sus distintas áreas de interés— fue efectuada por la propia Junta Directiva de la SEN. A los candidatos identificados (56) se les propuso colaborar en uno de los siete grupos de trabajo temáticos, enfocados al análisis monográfico de cada una de las grandes áreas temáticas de la patología neurológica:



- Investigación en Neurología. Aspectos estratégicos y prioridades
- Cefaleas
- Enfermedades cerebrovasculares
- Enfermedades desmielinizantes
- Epilepsia
- Neurología de la conducta y demencias
- Trastornos del movimiento

La invitación fue aceptada por 56 profesionales, que se comprometieron al desarrollo de las siguientes tareas:

- Análisis y redacción de un informe técnico sobre la situación actual de la investigación neurológica española desde su visión personal.
- Redacción de una propuesta personal de áreas prioritarias de investigación para su grupo de interés.
- Asistencia a una jornada presencial de trabajo grupal cualitativo y participación activa en ella para consensuar con el resto de expertos de su grupo un criterio conjunto sobre los objetivos del proyecto.

Para cada grupo se designó un moderador responsable de la conducción de las tareas de consenso en el debate grupal. Además, dicho moderador se responsabilizó de redactar el borrador del documento de síntesis de los análisis de la situación actual, a partir de las aportaciones previas facilitadas por el resto de miembros de su grupo.

PERIODO DE TRABAJO

La tarea se inició con un periodo preparatorio de reflexión y redacción individual por cada experto (entre julio y septiembre de 2009). Durante esa fase, cada participante aplicó un procedimiento basado en la técnica DAFO (acrónimo de 'debilidades, amenazas, fortalezas, oportunidades') al análisis personal de la situación actual de la investigación neurológica española, según su conocimiento experimentado. Como resultado de este proceso, cada experto redactó un documento a modo de borrador con su análisis particular.

Además, cada experto elaboró individualmente una propuesta de "áreas prioritarias" o de "estrategias de mejora" (según el grupo al que fue asignado) de la inves-

tigación clínica neurológica española. Las propuestas fueron recogidas y agrupadas por la Oficina Técnica responsable de la coordinación del proyecto.

Tras ello, el proyecto concluyó en una jornada presencial de trabajo grupal celebrada por cada uno de los grupos constituidos, para el debate y consenso de las propuestas de “áreas prioritarias” y de “estrategias de mejora” sugeridas por los miembros de cada grupo.

Las reuniones presenciales de los grupos de consenso se celebraron en Madrid, entre septiembre y octubre de 2009, como se muestra en la tabla I.

TABLA I: Reuniones presenciales de los grupos de consenso celebradas entre septiembre y octubre de 2009

Grupo	Epilepsia	Cerebrovascular	Desmielinizantes	Cefaleas	Trastornos del movimiento	Demencias	Necesidades estructurales
Fecha	18/09/09	18/09/09	18/09/09	18/09/09	24/09/09	08/10/09	14/10/09
N.º de asistentes	7	7	6	6	4	6	6
Líneas de investigación preliminar	26	40	33	14	35	30	49

INSTRUMENTACIÓN Y PROCEDIMIENTOS DE TRABAJO DE CAMPO

Trabajo individual de los expertos

En el plazo preestablecido, cada participante se comprometió a remitir a la Secretaría Técnica del proyecto su propuesta personal de áreas prioritarias de investigación, de acuerdo con su particular opinión experta. Un grupo focalizó su tarea sobre las posibles estrategias de mejora de la investigación neurológica en España.

Las propuestas recibidas fueron analizadas cualitativamente mediante un proceso de revisión por pares (un experto en métodos cualitativos y un asesor neurológico), con el fin de agrupar contenidos conceptualmente coincidentes, respetando cada propuesta independiente.



Sesión presencial de trabajo en grupo

Cada grupo experto se reunió en Madrid, previa convocatoria oficial, con el siguiente plan de trabajo:

- Acogida a las asistentes y presentación por el Comité Científico de la SEN de los objetivos del proyecto.
- Presentación por un equipo técnico experto de la propuesta metodológica de trabajo cualitativo para facilitar un debate y un consenso efectivos.
- Celebración de la sesión de debate de cada grupo, conducida por el moderador, con la asistencia técnica de un experto en métodos cualitativos.

El abordaje técnico de la sesión grupal se llevó a cabo mediante dos procedimientos consecutivos de trabajo cualitativo, que fueron seleccionados por garantizar en un breve plazo de tiempo (una jornada de trabajo) la identificación exhaustiva de propuestas, su libre discusión y el establecimiento de la prioridad según los criterios preestablecidos por la SEN (interés, oportunidad, factibilidad técnica, viabilidad económica).

Primera parte de la sesión grupal: técnica de 'Crawford Slip Writing'

Cada grupo de trabajo se centró en su tarea bajo la supervisión de un monitor experto en esta técnica cualitativa. Esta fase se desarrolló en un máximo de 120 min de trabajo, según la propuesta original de C. C. Crawford, modificada por Clawson y Smith (Oficina de Innovación de Estados Unidos, en colaboración con la University of Southern California).

El esquema básico de este procedimiento grupal, desarrollado bajo la conducción del moderador del grupo, fue el siguiente:

- Presentación por el moderador del problema de estudio (áreas prioritarias de investigación sobre el tema del grupo) y de las propuestas preliminares recibidas de los expertos, adecuadamente agrupadas y ordenadas.
- A la luz de lo presentado, trabajo individual por escrito de los expertos para la generación individual y sin restricciones de posibles nuevos ítems a debatir (posibles nuevas áreas de investigación). El proceso es anónimo, por escrito y en silencio para suprimir así los efectos sociales y de grupo.
- Puesta en común en el plenario final de las propuestas escritas por los expertos en sus tarjetas (*blue slip*) en rondas secuenciales de intervención individual

hasta agotar todas las nuevas opciones de los participantes. El moderador recoge cada nueva propuesta y la añade al panel de debate, donde ya estaban las propuestas individuales de cada experto recibidas antes de la reunión.

- Discusión libre (*brain storming*) para la clarificación conceptual de todas las propuestas disponibles. Si se consideró necesario, el moderador agrupó o clasificó en conjunto las propuestas coincidentes. También se recogieron nuevas posibles propuestas surgidas del debate.
- Tras esta tarea, se llegó a la definición final del listado de propuestas independientes (posibles áreas prioritarias de investigación), que se intentaron consensuar y priorizar en la segunda parte de la reunión.

Segunda parte de la sesión grupal: técnica del grupo nominal de Delbecq

Esta segunda fase se resolvió mediante el trabajo conjunto de cada grupo durante otros 120-180 min, aplicando la técnica del grupo nominal. A diferencia de otras técnicas grupales, este procedimiento permite no sólo llegar a un consenso sobre las áreas temáticas de interés en la investigación neurológica, sino que posibilita priorizarlas mediante una participación igualitaria de todos los asistentes en el proceso, sin que exista dominancia de los miembros del grupo más fuertes.

En este proyecto, la fase de “tormenta de ideas silenciosa” con la que se suelen iniciar estos grupos, se suplió por el trabajo previo de reflexión y debate mediante la técnica de Crawford ya descrita.

La sesión, por tanto, comenzó con la presentación ordenada del moderador a los asistentes de todas las propuestas definitivas a considerar, obtenidas tras los distintos procesos ya completados del proyecto. Durante la presentación, se fomentó la libre discusión del grupo sobre los posibles desacuerdos identificados en cada punto, con la finalidad de que los expertos compartiesen todos los puntos de vista, favorables o contrarios, a cada opción.

La responsabilidad del moderador y de su asistente técnico durante este proceso de discusión fue manejar adecuadamente problemas intercurrentes en el proceso (por ejemplo, la defensa a ultranza de propuestas, la interpretación particular del enunciado por alguien que no lo ha realizado, la clarificación de nuevos matices importantes no apreciados en la primera lectura, la subdivisión de ítems compuestos que incluyan varios conceptos independientes, etc.) y garantizar el cumplimiento del programa.



Para finalizar, se planteó al grupo la necesidad de priorizar en orden de importancia las propuestas aceptadas, con el objeto de clarificar el grado de apoyo grupal a cada una de ellas.

Los criterios empleados en este proceso fueron preestablecidos y definidos por la Junta Directiva de la SEN. En el caso de los grupos correspondientes a *Enfermedades neurológicas*, son los que se indican en la tabla II.

TABLA II: Criterios de priorización de las propuestas de los grupos de trabajo correspondientes a *Enfermedades neurológicas*

Interés	Oportunidad	Factibilidad técnica	Viabilidad económica
Aportación al conocimiento científico-técnico actual de la especialidad	Existe una necesidad sanitaria real que podría ser respondida por la investigación	Metodología sencilla, conocida o asumible	Coste razonable
Potencial beneficio social y sanitario de los resultados de la investigación	Existen circunstancias actuales que hacen particularmente interesante el tema	Recursos materiales y humanos disponibles (dotación, pacientes, grupos o redes de investigadores, formación, etc.)	Altas posibilidades de conseguir financiación pública o recursos mediante patrocinio privado Posible retorno

Para el grupo correspondiente a *Investigación en Neurología. Aspectos estratégicos y prioridades*, los criterios empleados fueron los que se recogen en la tabla III.

TABLA III: Criterios de priorización de las propuestas del grupo de trabajo correspondiente a *Investigación en Neurología. Aspectos estratégicos y prioridades*

Interés/oportunidad de la propuesta	Factibilidad (viabilidad técnica/económica)
Aportación potencial de la propuesta a la mejora de la situación actual de la investigación clínica neurológica	Posibilidades técnicas (materiales, organizativas, profesionales...) de tener éxito en el desarrollo de la propuesta
Existencia de circunstancias que hacen particularmente pertinente abordar la propuesta en este momento	Posibilidades de conseguir recursos o financiación para implementar la propuesta

Como herramienta de discriminación del interés personal de cada propuesta presentada se empleó una matriz de priorización con los criterios descritos. Cada experto puntuó en los criterios de valoración (cuatro o dos según el grupo) cada posible área de investigación identificada; para ello se empleó una escala ordinal de nueve puntos basada en las usadas en los estudios de uso apropiado de tecnologías sanitarias (método RAND/UCLA) (fig. 1).

MÍNIMA PRIORIDAD			MÁXIMA PRIORIDAD							
PRIORIDAD BAJA			PRIORIDAD MEDIA			PRIORIDAD ALTA				
↓	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	↓

Figura 1. Escala de puntuación.

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Antes de iniciar el procesamiento y la interpretación de las puntuaciones otorgadas por cada experto al grado de prioridad de cada ítem (cada una de las posibles áreas de investigación evaluadas), se calculó, en cada caso, el valor medio de las puntuaciones dadas a cada una de las cuatro o dos dimensiones valoradas. De esta forma, se equiponderaron los pesos relativos de cada criterio en una única puntuación global para cada ítem.

Según el procedimiento convencional de análisis del método RAND/UCLA, la decisión sobre el grado de consenso alcanzado por cada grupo de experto se establece dependiendo de la mediana de las puntuaciones y del nivel de concordancia en las opiniones del grupo. Existe concordancia sobre un ítem cuando los expertos que puntúan fuera de la región de 3 puntos (1-2, 4-6, 7-9) que contiene la mediana son menos de la tercera parte del panel. Se determina que existe discordancia cuando las puntuaciones de un tercio o más de los panelistas están en la región 1-3, y de otro tercio o más, en la región 7-9. Los ítems en los que no se observa concordancia ni discordancia se consideran con un nivel de consenso indeterminado.

Para interpretar el grado de prioridad concedido por el grupo a cada ítem, se requiere, por tanto, haber alcanzado previamente un consenso grupal en las opiniones de los expertos, esto es, la existencia de concordancia. En tal caso, si la

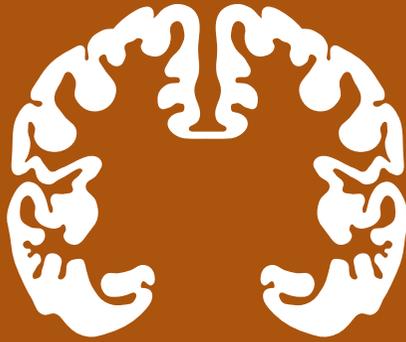


mediana de las puntuaciones es superior a 6, se considera que el grupo experto en su conjunto está de acuerdo con que el ítem es de alta prioridad; si la mediana de las puntuaciones está entre 4 y 6, la prioridad es media; y si la mediana es inferior a 4, se considera que el grupo experto en su conjunto está de acuerdo con que el ítem es de baja prioridad. La prioridad de los ítems en los que el nivel de consenso resulta indeterminado se considera dudosa y no queda establecida.

Para facilitar la interpretación global del orden de prioridad de las distintas áreas de investigación valoradas en las tablas de resultados de cada grupo, se ordenan en orden decreciente por el valor de la mediana de las puntuaciones (como criterio principal) y, en caso de coincidencia, en orden decreciente de la media aritmética de dichas puntuaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Brook RH, Chassin MR, Fink A, Solomon DH, Kosecoff J, Park RE. A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies. *Int J Tech Asses Health Care*. 1986; 2: 53-63.
- Holey EA, Feeley JL, Dixon J, Whittaker VJ. An exploration of the use of simple statistics to measure consensus and stability in Delphi studies. *BMC Med Res Methodol*. 2007; 7: 52.
- Oteo LA, Oteo A. Necesidad, adecuación y utilización de servicios sanitarios. En: *Gestión clínica. Desarrollo e instrumentos*. Madrid: Editorial Díaz de Santos; 2006.
- Rusk RA, Krone RM. The Crawford Slip Method and performance improvement. En: *Hendrick HW, Brown O. Human factors in organizational design and management*. Ámsterdam: Elsevier Science Publishers BV (North Holland); 1984.



II. INVESTIGACIÓN EN NEUROLOGÍA. ASPECTOS ESTRATÉGICOS Y PRIORIDADES

Grupo de Estrategias para la mejora
de la investigación neurológica en España

Coordinador

Jordi Matías-Guiu Guía

Resto de miembros

Jesús de Pedro Cuesta

Juan Carlos García Moncó

Josep María Grau Venciana

Juan La Huerta Dal-ré

Eduardo Martínez Vila

Pascual Sánchez Jesús

Mar Tintoré Subirana

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades que afectan al sistema nervioso tienen, además de una elevada incidencia y prevalencia, una considerable relevancia social por sus repercusiones sobre la capacidad física y mental de los pacientes. En la infancia, destacan las encefalopatías congénitas, connatales y perinatales causantes, por ejemplo, de parálisis cerebrales y epilepsias, además de distintas enfermedades neuromusculares. En la adolescencia y la juventud, a la epilepsia y a las enfermedades neuromusculares se añaden las neurodegenerativas y las desmielinizantes, como la esclerosis múltiple, además de los traumatismos encefálicos y medulares, también más frecuentes en estas etapas de la vida. En las edades adulta y senil las enfermedades más frecuentes son las debidas a trastornos de la circulación cerebral, la enfermedad de Parkinson y las demencias, sobre todo la enfermedad de Alzheimer. La migraña, una de las enfermedades neurológicas más prevalentes, afecta especialmente al adolescente y al adulto, y tiene unas repercusiones económicas elevadas por el absentismo laboral que condiciona y el gasto farmacéutico asociado. La esclerosis lateral amiotrófica, una enfermedad neurodegenerativa del adulto, aunque tiene una baja incidencia, determina rápidamente un estado de dependencia y una mortalidad precoz. Los tumores del sistema nervioso representan hasta el 10% de todas las entidades tumorales y pueden presentarse a cualquier edad.

En los países desarrollados, las enfermedades neurológicas constituyen un problema sociosanitario de primera magnitud, con repercusiones económicas de extraordinaria importancia. Ya sólo el ictus representa la segunda causa de muerte en la población y la primera entre las mujeres, y es el condicionante más importante de incapacidad permanente en el adulto. Según estimaciones del European Brain Council, las enfermedades cerebrales son responsables del 23% de los años de vida perdidos por muerte prematura, del 50% de los años perdidos por discapacidad y del 35% de la carga global de enfermedad en Europa. El progresivo envejecimiento de las poblaciones y el aumento de la expectativa media de vida condicionarán un significativo incremento de las enfermedades neurológicas asociadas a la edad, como el ictus, las demencias o la enfermedad de Parkinson.

Además de su repercusión sobre el propio paciente, las enfermedades neurológicas impactan como ninguna otra sobre el entorno familiar, social y profesional del individuo afecto. Se ha estimado que su coste social (incluyendo los salarios perdidos, los sueldos de los cuidadores, las terapias no cubiertas por los sistemas públi-



cos o privados de salud, los costes de hospitalización en centros de crónicos, etc.) puede ser hasta unas 10 veces mayor que el coste sanitario.

En los últimos años han tenido lugar enormes progresos en el conocimiento de las enfermedades neurológicas, entre los que destaca el impulso que supuso en investigación la declaración del periodo 1991-2000 como la “década del cerebro”. Muchos de estos avances han permitido mejorar el conocimiento de los factores etiopatogénicos y de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en distintas enfermedades neurológicas, desarrollar técnicas diagnósticas más fiables y seguras, y plantear nuevas orientaciones terapéuticas. Todo ello ha contribuido a modificar la historia natural de algunas enfermedades neurológicas, reducir la mortalidad o las secuelas en otras, y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, todavía son muchos los interrogantes que se nos plantean y, a pesar de que cada vez se dispone de mejores tratamientos, la mayoría no son curativos y su eficacia en no pocas enfermedades neurológicas resulta aún muy limitada o nula.

Las enfermedades neurológicas son responsables de casi el 50% de todas las entidades incapacitantes, y la investigación representa la única puerta a la esperanza de una mejoría o recuperación. El avance en el conocimiento sólo puede conseguirse por medio de la investigación, en la que deben colaborar grupos básicos y clínicos con una perspectiva traslacional. No sólo no existe contraposición entre actividad asistencial y actividad investigadora, sino que la máxima calidad de la asistencia se alcanza en centros con una potente actividad investigadora.

La importancia de la implicación de la clínica en la investigación ya fue puesta de manifiesto por el Instituto de Salud Carlos III (www.isciii.es), al afirmar que “la investigación sanitaria es un elemento necesario para el éxito de cualquier estrategia que se proponga mejorar la salud de los ciudadanos. La integración de la investigación con la práctica clínica garantiza una mayor calidad de los servicios de salud, y una mejor y más rápida implantación de los avances científicos en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, y un cuidado más ético y eficaz de los pacientes”.

En el modelo de investigación traslacional de amplio reconocimiento en biomedicina, el papel de los clínicos resulta crucial e imprescindible, dada su estratégica cercanía al paciente, la cual proporciona un conocimiento de primera mano de sus problemas y necesidades reales.

La consideración del neurólogo como el especialista dedicado exclusivamente a la actividad asistencial en el hospital o el ambulatorio carece hoy en día de base. La investigación básica no sólo no es la única investigación, sino que tampoco es la que mejor puede responder a las preguntas y necesidades más perentorias del paciente. La investigación debe dar respuesta a problemas de salud. En la investigación en enfermedades neurológicas se hace necesario que el neurólogo desempeñe el papel de liderazgo y coordinación que le corresponde.

El progreso de la neurología en el siglo XXI vendrá marcado por retos y oportunidades, donde el papel desempeñado por el neurólogo y la investigación clínica neurológica resultará esencial.

EL NEURÓLOGO Y LA INVESTIGACIÓN EN NEUROLOGÍA

La investigación neurológica en España ha sido hasta hace muy pocos años el resultado de esfuerzos individuales, a menudo poco reconocidos, y con una notable escasez de recursos económicos y materiales. Sin embargo, en los últimos años la situación ha mejorado considerablemente, pero sin llegar a la que debería existir en un país con la tradición investigadora en neurociencias y nivel económico como el nuestro. Los porcentajes referidos al producto interior bruto destinados a investigación en nuestro país nos sitúan, desde hace muchos años, en una posición incómoda en comparación con otros países de la Comunidad Europea.

El desarrollo de la Neurología como especialidad médica hospitalaria se produjo en los años sesenta-setenta y aunque entonces la especialidad ya reclamaba una personalidad propia, todavía son escasas las unidades de Neurología independientes de la medicina interna. La actividad neurológica se centra de forma casi exclusiva en la tarea asistencial, debido en buena parte al incremento en la demanda neurológica y a la escasez de especialistas, así como a que la investigación se encuentra relegada, en términos generales, a un muy segundo plano. En los años siguientes, y de forma lentamente progresiva, quizá paralelamente al aumento en la demanda neurológica, a la incorporación de nuevas técnicas de laboratorio y de neuroimagen cerebral, y al aumento en las plazas de médicos residentes, se produjo un incremento en el número de unidades de Neurología, muchas ya como servicios independientes de la medicina interna. A principios de los años noventa, parece que comenzó a prestarse una mayor atención a la investigación en Neurología, aunque centrada en algunos hospitales universitarios y centros de referencia, lo que se tradujo en un



moderado incremento en el número y en la calidad de las publicaciones científicas, en una mayor participación en ensayos clínicos —algunos de ámbito internacional— y en la realización de proyectos de investigación subvencionados con fondos públicos. En 1990 la declaración por el congreso norteamericano del periodo 1991-2000 como la “década del cerebro” supuso potenciar y priorizar recursos para la investigación en neurociencias y enfermedades neurológicas, así como un avance en el conocimiento. Sin embargo, su repercusión en España no parece que haya tenido consecuencias significativas en la disponibilidad de recursos, en la producción científica ni en el plano asistencial. Un análisis en función de indicadores bibliométricos sobre la situación de la investigación neurológica en España (periodo 1994-2000) puso de manifiesto la escasez de citas específicas de Neurología en la base de datos PubMed, una carencia de ensayos clínicos propios y la falta de liderazgo de investigadores españoles en ensayos internacionales. Por otra parte, al analizar los proyectos financiados por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) en dicho periodo, el 11% de los mismos se enmarcaban en el área de neurociencias. De los proyectos financiados en neurociencias, sólo el 23% estaban liderados por un neurólogo. Sorprendentemente, el neurólogo era el investigador principal en sólo la tercera parte de los proyectos de temática clínica, en el 6% de los referidos como neurociencias básicas y en el 66% de los correspondientes a epidemiología.

La impresión obtenida sobre la investigación clínica a partir de una encuesta realizada en 2002 a los responsables de las unidades de Neurología españolas tampoco resulta muy halagüeña. Se observó que el 30% de los servicios no tenían publicaciones en revistas de difusión internacional y que sólo el 5% contaban con 10 o más publicaciones al año. Además el 75% de los servicios que respondieron a la encuesta carecían de personal contratado para investigación y, cuando lo había, casi las tres cuartas partes estaban financiadas por fondos privados. Por otra parte, no es menos llamativo que sólo el 5% de los servicios manifestasen tener más de cinco proyectos de investigación financiados por entidades públicas. A pesar de que la encuesta fue contestada sólo por el 40% de los servicios, es preciso resaltar que entre los respondedores se encontraban la práctica totalidad de los centros universitarios y hospitales de referencia del país, lo que hace que los resultados sean aún más preocupantes.

La Sociedad Española de Neurología (SEN), en su objetivo de promover el mayor desarrollo de la Neurología, ha llamado la atención sobre la importancia de potenciar la investigación en este ámbito. En 2001, la SEN remitió al presidente del Gobierno español un documento en el que se analizaba la situación de la Neurolo-

gía en España y sus principales problemas, entre los que se señalaba la necesidad de mejorar la formación del residente ampliando su periodo formativo a 5 años y de favorecer la investigación en enfermedades neurológicas en colaboración con las neurociencias básicas. Un año más tarde, la SEN publicó un amplio documento de consenso bajo el título *Plan estratégico nacional para el tratamiento integral de las enfermedades neurológicas* (PENTIEN), en uno de cuyos puntos se destaca cómo “la investigación de las enfermedades neurológicas es una parte integrante y fundamental de la asistencia al enfermo neurológico que repercute directamente en el grado de excelencia de la misma. La investigación mejora la calidad de la asistencia, puesto que la labor investigadora implica formación continuada, estimulación profesional y control de calidad de las decisiones clínicas. La mejoría de los métodos diagnósticos y terapéuticos es el resultado de la investigación”. En este documento, se reclamaba la urgente necesidad de “poner en marcha un plan activo de investigación en Neurología basado en la estrecha integración de la investigación clínica y básica, y en el que participen de forma activa y fundamental neurólogos con la adecuada formación investigadora”, para lo cual se proponían y desarrollaban una serie de objetivos. Lamentablemente, estos requerimientos de mejorar la formación y potenciar la investigación clínica en Neurología no tuvieron por parte de las administraciones públicas (central y autonómica) la respuesta esperada.

Para el lugar que ocupa España como potencia económica, existe un déficit de masa crítica investigadora entre los neurólogos. El neurólogo, por su formación y cercanía a los problemas del paciente neurológico, contribuye notablemente a centrar las preguntas de investigación y a dimensionar correctamente los hallazgos obtenidos, poniendo los aspectos más relevantes para el paciente en el objetivo de la investigación. El desarrollo de la investigación clínica en Neurología en nuestro país se ha visto limitado por distintas razones, entre las que se pueden considerar la carga de trabajo asistencial en los hospitales, la escasez y reticencia en los hospitales a la creación de plazas destinadas a la investigación, la escasa formación de los neurólogos en investigación y una política de la Administración que favorece poco la subvención de la investigación clínica. En la situación actual, son destacables las carencias en formación, dedicación y financiación.

La formación de médicos investigadores, paso necesario para desarrollar una adecuada investigación clínica, es todavía una asignatura pendiente, y sus posibles causas son muy variadas. Por una parte, nuestro sistema sanitario no sólo no se ha caracterizado por priorizar la investigación, sino que tampoco ha promovido la formación de especialistas con el doble perfil clínico e investigador, lo que condi-



ción que su formación científica sea, por lo general, escasa o nula. La formación en investigación que puedan recibir los neurólogos jóvenes o médicos residentes resulta especialmente importante, lo cual exige un plan específico de formación que se inicie durante la residencia, que se fortalezca con un doctorado y que, idealmente, se complete con una estancia formativa en un centro de excelencia nacional o extranjero. En España se puede ser especialista en Neurología sin haber estado en contacto con la investigación, dada la dificultad material de que ésta se pueda llevar a cabo durante la residencia. El actual programa oficial de formación de la especialidad de Neurología incluye, entre sus objetivos generales de formación, las competencias de investigación, lo que implica entrenar a los médicos residentes en el método científico, en sus aspectos bioéticos y en la comunicación científica. Sin embargo, en la mayoría de los casos las posibilidades reales de poder alcanzar este objetivo resultan muy dificultosas, si no nulas, debido a que el programa formativo diseñado para 5 años se ha concentrado en 4 años, con las consiguientes carencias y limitaciones. Hasta que el Ministerio de Sanidad y Política Social no tenga en cuenta las recomendaciones de la Comisión Nacional de Neurología e incremente el periodo formativo a los 5 años que le corresponden por la carga docente que contiene, probablemente, esta deficiencia formativa en investigación se seguirá manteniendo. En la actualidad, y por razones ajenas a las unidades docentes, la mayoría de los residentes de Neurología no suelen ser entrenados ni evaluados en aspectos de investigación, ya que, sencillamente, la duración del periodo formativo lo dificulta o lo imposibilita. Esta situación de carencia formativa impide la creación de una masa crítica de posibles investigadores.

Para que la investigación clínica y la investigación básica aplicada o transaccional estén al alcance del neurólogo, debe disponerse de los medios técnicos, materiales y humanos adecuados. Los centros hospitalarios universitarios y aquéllos con acreditación docente deben contar con una serie de plazas que posibiliten la dedicación parcial o total a la investigación clínica de los recursos indispensables, para que, de este modo, los investigadores puedan llevar a cabo proyectos competitivos, trabajar en colaboración con otros grupos de investigación y compartir bases de datos, biobancos, estructuras, plataformas, etc. Sin embargo, en la mayoría de los centros hospitalarios, generalmente los neurólogos son contratados con la condición exclusiva de realizar labores asistenciales. La investigación no suele estar contemplada y de alguna forma puede estar excluida por “no ser rentable” ante la presión asistencial. En este contexto, la creciente demanda de atención neurológica, sin un aumento paralelo en la contratación de especialistas, constituye un impedimento para el desarrollo o el mantenimiento de actividades de investigación

en los servicios de Neurología. Una importante limitación para la investigación entre los clínicos con responsabilidades asistenciales es la escasa disponibilidad de tiempo. En una encuesta de la American Academy of Neurology, se encontró que el 74% de los profesionales básicos disponían de más del 50% del tiempo para el desarrollo de sus proyectos frente al 18% de los clínicos. Además, se calculó que las posibilidades de obtener financiación pública se reducían en un 23% por cada 10 h semanales de actividad asistencial. Aunque no suele ser lo habitual, la posibilidad de contratar neurólogos con dedicación parcial o exclusiva a tareas de investigación es una medida que debe potenciarse. Por otra parte, la actividad investigadora (participación en proyectos de investigación, realización del doctorado, etc.) no está lo suficientemente incentivada ni prestigiada. No es infrecuente observar cómo los méritos en investigación no suelen marcar la diferencia a la hora de una contratación o de que se pueda conseguir la misma puntuación por vías alternativas, como haciendo cursillos de formación, lo que todavía resulta mucho más difícil de comprender.

Aunque la lista de posibles fuentes para la obtención de recursos para la investigación en neurociencias podría considerarse relativamente amplia (FIS, Dirección General de Investigación Científica y Técnica, Comisión Interministerial de Ciencia y Tecnología, Unión Europea, comunidades autónomas, fundaciones privadas, etc.), también se ha dado la tendencia a priorizar de forma sistemática los proyectos experimentales en detrimento de la investigación clínica aplicada.

La creación en 2003 de la red Centro de Investigación en Enfermedades Neurológicas (CIEN), con el objetivo de acercar la investigación básica en neurociencias a la clínica y epidemiológica en Neurología, se quedó en un mero intento, al no establecerse una decidida política de estimular y potenciar la investigación clínica. En 2006, el Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud Carlos III (www.isciii.es) promovió la formación de Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud (RETICS) y de Centros de Investigación Biomédica en Red (CIBER), entendidos como estructuras de investigación traslacional, multidisciplinares y multiinstitucionales en las que integrar investigación básica, clínica y poblacional, y poder desarrollar un programa común de investigación, centrado en enfermedades que, por su elevada prevalencia y repercusión social, se considerasen estratégicas. Aunque en Neurología están activas dos RETICS —Red de Investigación Cooperativa Neurovascular (RENEVAS) y Red Española de Esclerosis Múltiple (REEM)— y un CIBER —CIBER de Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED)—, también aquí los grupos experimentales de investigación son mucho más numerosos y se ven favorecidos en detrimen-



to de los grupos clínicos. El desarrollo de una adecuada investigación traslacional requiere una decidida política orientada a la formación, subvención y potenciación de los grupos de investigación clínica, lo que no se ha realizado.

En la actualidad, la Neurología española cuenta con investigadores de primera calidad, amplio reconocimiento internacional y una trayectoria de investigación en enfermedades neurológicas altamente competitiva. La elevada productividad conseguida en revistas científicas de alto impacto contrasta con la frecuente precariedad en formación, oportunidades y recursos tanto materiales como humanos con que ha contado la Neurología, lo que indica el elevado rendimiento de los neurólogos españoles. Entre los factores que probablemente hayan influido en esta mejora durante la última década deben considerarse entre otros: 1) el aumento presupuestario en investigación (estatal y autonómico); 2) el reconocimiento por parte de directores y gerentes de hospitales de que la investigación debe ser una actividad más de los centros; 3) el estímulo por la actividad científica impulsada por las sociedades científicas, y 4) la incorporación a los servicios de Neurología de especialistas con formación en investigación y que hayan realizado estancias formativas en el extranjero.

Sin embargo, la investigación clínica en Neurología todavía necesita incrementar la masa crítica de neurólogos con perfil investigador, lo que se traducirá en una mayor contribución de proyectos científicos, en un avance en el conocimiento y en un incremento de la calidad asistencial. Es imprescindible establecer estrategias que faciliten las legítimas aspiraciones de potenciar la investigación en enfermedades neurológicas, mejorar la formación en investigación de los neurólogos, y crear y consolidar plazas específicas en los hospitales, así como grupos de investigación competitivos en Neurología.

CONSENSO SOBRE ÁREAS DE INVESTIGACIÓN ESTRATÉGICA: ANÁLISIS DE PRIORIDADES POR EL GRUPO DE EXPERTOS

En las siguientes tablas se muestran las áreas de investigación sobre las que se alcanzó un consenso suficiente en el criterio del grupo de *Estrategias para la mejora de la investigación en España* según las condiciones descritas en el apartado metodológico (porcentaje de panelistas situados fuera de la región de 3 puntos, que incluye la mediana del grupo 1-3, 4-6, 7-9).

La tabla I recoge, para cada ítem, el posicionamiento de la opinión grupal (alta, media y baja prioridad) según la localización de la mediana de las puntuaciones. El valor promedio de dichas puntuaciones permite establecer una clasificación entre los ítems de cada bloque.

TABLA I: Grado de prioridad establecida por consenso experto para cada una de las áreas de investigación evaluadas

I. ASPECTOS FORMATIVOS

Formación MIR		Mediana	Media
	1. Promover la definición por la CNE de unos objetivos para el residente en el área de investigación clínica y unos criterios explícitos para su evaluación (además de actividad asistencial y docente)	7,25	7,00
	2. Promover el desarrollo de un programa práctico individual de investigación durante el periodo MIR (interrumpiendo la práctica asistencial), con objetivos concretos (producción científica) y supervisión reglada por mentores/tutores capacitados	5,50	6,00
Formación posgraduada y continuada		Mediana	Media
	3. Promover las estancias formativas y rotaciones post-MIR en centros de excelencia internacional para adquirir competencias y mentalidad investigadora de calidad (modelo de organización, acceso a recursos, tareas de campo...), y fomentar las relaciones con profesionales de referencia	7,75	7,17
	4. Promover la oferta de programas formativos transversales en materias extraneurológicas requeridas en ciertas áreas de la investigación en Neurología: genética, bioquímica, farmacología, economía de la salud, inglés, bioética...	7,50	7,08
	5. Elaborar un catálogo de centros de referencia y líneas de investigación acreditadas por la SEN, aptas para recibir rotantes en estancias formativas	7,17	6,75
II. ASPECTOS FORMATIVOS Y FUNCIONALES		Mediana	Media
	6. Promover el conocimiento <i>in situ</i> de centros de excelencia internacionales en los que se integre eficazmente la actividad neurológica asistencial e	7,50	7,33



investigadora, para facilitar la adaptación (*benchmark*) de nuestros hospitales universitarios a su modelo de “centros de conocimiento biomédico”

7. Facilitar el contacto entre grupos de investigación con intereses comunes para favorecer el reclutamiento conjunto de pacientes para estudios intercentros multicéntricos (sistemas de comunicación, estructura organizativa, foros presenciales...)

7,50 7,17

III. ASPECTOS DOTACIONALES Y DE INFRAESTRUCTURA

Mediana Media

8. Promover el desarrollo de herramientas telemáticas que faciliten la puesta en marcha de registros clínico-epidemiológicos de ámbito estatal por patologías de interés (enfermedades de baja prevalencia...)

7,75 7,42

9. Promover el desarrollo de acuerdos con promotores del sector que faciliten a los asociados de la SEN el acceso ubicuo (*on-line*) a recursos bibliográficos de interés, con independencia de la oferta de recursos institucionales

7,50 7,33

10. Promover el desarrollo de herramientas que permitan la coordinación de la información y registros disponibles en biobancos, en archivos de estudios de neuroimagen y en archivos de registros neurofisiológicos, para facilitar el acceso y el intercambio de datos a los investigadores

7,50 6,83

11. Promover la definición de un catálogo de recursos bibliográficos básicos y especializados de interés para la investigación neurológica que deberían ofrecerse a todos los dispositivos asistenciales neurológicos del SNS para su conocimiento entre los responsables de servicios y los equipos directivos de los centros

7,25 7,33

12. Recomendaciones de la SEN para la dotación básica para centros investigadores:

- Garantizar conexiones de banda ancha.
- Equipamiento informático y paquetes estadísticos
- Sistemas de recogida y almacenamiento de muestras: neveras, centrífugas y sistemas de garantía de suministro eléctrico
- Equipos informáticos dedicados
- Acceso a consultores metodológicos, analistas de datos y servicios de búsqueda bibliográfica

7,00 6,83

- Asistente administrativo dedicado a tareas de investigación
- Acreditación de calidad en servicios centrales relacionados con investigación (laboratorios, neuroimagen)

IV. GESTIÓN Y DIRECCIÓN DE SERVICIOS

Mediana Media

13. Promover una defensa decidida desde las sociedades científicas de la actividad investigadora como mérito relevante en los modelos de carrera profesional de los centros y en los sistemas de selección de personal para acceso a plazas, con el mismo rango que los méritos asistenciales y docentes

7,50 7,50

14. Promover, entre los equipos directivos de los centros sanitarios, la conveniencia de establecer unidades de investigación clínica adscritas a los servicios asistenciales, adecuadamente dotadas en medios humanos (coordinador de investigación) y materiales (sistemas de información) en un número importante de centros españoles

7,25 7,17

15. Promover el desarrollo de modelos de contratación con dedicación parcial expresa a labores de investigación (junto con otras tareas clínicas) en todos los servicios neurológicos

7,25 7,08

16. Promover entre los responsables de los servicios de Neurología el reconocimiento de la investigación como una actividad más, junto con la asistencia y la docencia, y la necesidad de considerar esta actividad en la planificación de tiempos y organización de las tareas del servicio, para facilitar el trabajo de equipos de investigación

7,00 6,92

17. Promover expresamente el reconocimiento laboral (carrera profesional, asignación de plazas) de los periodos de formación post-MIR en investigación en centros de excelencia internacional

6,50 7,17

V. ACCESO A FINANCIACIÓN Y OPORTUNIDADES DE INVESTIGACIÓN

Mediana Media

18. Promover la convocatoria de becas y premios de investigación para ayudar a jóvenes especialistas en tareas de investigación sobre las líneas prioritarias identificadas por la SEN

7,75 7,25



**INVESTIGACIÓN DE ENFERMEDADES
NEUROLÓGICAS EN ESPAÑA**
**DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE
ESTRATEGIAS Y PRIORIDADES**

	19. Promover una oferta específica de financiación de la investigación dirigida a la investigación en resultados de salud de la asistencia neurológica (calidad de vida, adherencia terapéutica, satisfacción de pacientes...) en la práctica rutinaria	7,50	7,50
	20. Promover la difusión periódica de información sobre recursos, públicos y privados, disponibles para el desarrollo de la actividad investigadora (seguimiento y difusión de ofertas, convocatorias, becas...)	7,25	7,42
	21. Promover una oferta específica de financiación de la investigación neurológica dirigida a proyectos de grupos de investigación emergentes que trabajen en líneas prioritarias identificadas por la SEN	7,25	6,75
	22. Promover la difusión de oportunidades de participación en investigación clínica con fármacos en enfermedades neurológicas, a través de la publicación en medios de la SEN (portal web) de la información recopilada	7,00	7,17
	23. Promover una oferta específica de financiación de la investigación neurológica dirigida a la promoción de proyectos sobre temas “huérfanos”, limítrofes o delegados a otras especialidades (infección del sistema nervioso simpático, sida, sueño...)	7,00	6,83
	24. Promover el apoyo prioritario a centros o grupos de excelencia investigadora (acreditada por una producción científica previa de calidad o por el éxito en proyectos de investigación traslacional)	7,00	6,67
	V. IMPACTO SOCIAL DE LA INVESTIGACIÓN	Mediana	Media
	25. Promover la repercusión social de la actividad investigadora neurológica en los medios de comunicación, a través del gabinete de prensa de la SEN, con el fin de crear una atmósfera social propicia para la obtención de recursos	8,75	8,42
	26. Promover los contactos con responsables políticos y asociaciones de familiares para analizar su experiencia e identificar propuestas de investigación sobre el desarrollo de cuidados (Ley de Dependencia)	8,25	8,17
	27. Promover los acuerdos necesarios para la implicación de asociaciones benéficas en la financiación de la investigación neurológica	8,00	7,42

	28. Promover iniciativas de investigación epidemiológica que puedan conllevar ganancias de salud (similar a las campañas antitabaco o de detección de dislipemias promocionadas por Cardiología...)	7,50	7,58
	29. Promover estudios de los factores determinantes de discapacidad, de dependencia y de deterioro de la calidad de vida relacionados con las enfermedades neurológicas, y diseñar programas piloto de intervención	7,25	7,10

Prioridad alta
 Prioridad media
 Prioridad baja

Abreviaturas: CNE, Comisión Nacional de Especialidad; MIR, Medicina Interna; SEN, Sociedad Española de Neurología; SNS, Servicio Nacional de Salud.

La tabla II recoge las 10 áreas de mayor prioridad investigadora para el grupo de *Necesidades estructurales de la Neurología* tratadas conjuntamente (con independencia del bloque conceptual al que pertenezcan).

TABLA II: Clasificación de las 10 primeras áreas prioritarias de investigación en el grupo de *Necesidades estructurales de la Neurología*

	Mediana	Media
1. Promover la repercusión social de la actividad investigadora neurológica en los medios de comunicación, a través del gabinete de prensa de la SEN, con el fin de crear una atmósfera social propicia para la obtención de recursos	8,75	8,42
2. Promover los contactos con responsables políticos y asociaciones de familiares para analizar su experiencia e identificar propuestas de investigación sobre el desarrollo de cuidados (Ley de Dependencia)	8,25	8,17
3. Promover los acuerdos necesarios para la implicación de asociaciones benéficas en la financiación de la investigación neurológica	8,00	7,42
4. Promover el desarrollo de herramientas telemáticas que faciliten la puesta en marcha de registros clínico-epidemiológicos de ámbito estatal por patologías de interés (enfermedades de baja prevalencia...)	7,75	7,42
5. Promover la convocatoria de becas y premios de investigación para ayudar a jóvenes especialistas en tareas de investigación sobre las líneas prioritarias identificadas por la SEN	7,75	7,25



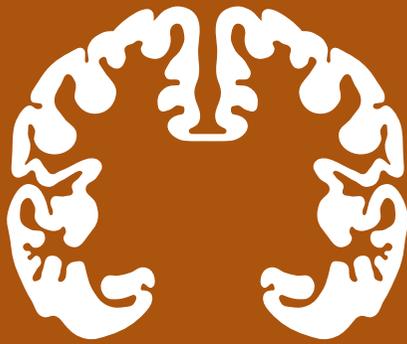
6. Promover las estancias formativas y rotaciones post-MIR en centros de excelencia internacional para adquirir competencias y mentalidad investigadora de calidad (modelo de organización, acceso a recursos, tareas de campo...), y fomentar las relaciones con profesionales de referencia	7,75	7,17
7. Promover iniciativas de investigación epidemiológica que puedan conllevar ganancias de salud (similar a las campañas antitabaco o de detección de dislipemias promocionadas por Cardiología...)	7,50	7,58
8. Promover una defensa decidida desde las sociedades científicas de la actividad investigadora como mérito relevante en los modelos de carrera profesional de los centros y en los sistemas de selección de personal para acceso a plazas, con el mismo rango que los méritos asistenciales y docentes	7,50	7,50
9. Promover una oferta específica de financiación de la investigación dirigida a la investigación en resultados de salud de la asistencia neurológica (calidad de vida, adherencia terapéutica, satisfacción de pacientes...) en la práctica rutinaria	7,50	7,50
10. Promover el conocimiento <i>in situ</i> de centros de excelencia internacionales en los que se integre eficazmente la actividad neurológica asistencial e investigadora, para facilitar la adaptación (<i>benchmark</i>) de nuestros hospitales universitarios a su modelo de "centros de conocimiento biomédico"	7,50	7,33

Además, en el anexo I se pueden consultar todas las áreas de investigación debatidas por el grupo, incluyendo aquéllas en las que no se alcanzó un consenso suficiente (por manifiesta disparidad de criterio entre los miembros del grupo).

BIBLIOGRAFÍA

- Bermejo F. La investigación neurológica en España, presente y futuro. *Neurología*. 2004; 19(Supl 1): 64-72.
- Bermejo F. Neurología y neurólogos en España: ¿la consolidación del neurólogo de cabecera? *Neurología*. 2007; 22: 221-35.
- Camí J, Zulueta MA, Fernández MT, Bordons M, Gómez I. Producción española en biomedicina y ciencias de la salud durante el periodo 1990-1993 (Science Citation Index and Social Science Citation Index) y comparación con el periodo 1986-1989. *Med Clin (Barc)*. 1997; 109: 481-96.
- Clinical Research Subcommittee of the AAN. Status of clinical research in neurology. *Neurology*. 1995; 45: 839-45.

- Díez-Tejedor E, Fuentes B, Gutiérrez-Fernández M. Gestión y organización de la investigación en un servicio de Neurología en hospitales del Sistema Nacional de Salud. En: Morera J, Sánchez C, Marta J, Escudero J, Ortega A, editores. Manual de gestión para neurólogos. Barcelona: Viguera Editores S. L. (en prensa).
- García-Urra D. La neurología y la investigación en el Sistema Nacional de Salud: situación actual y desafíos dentro del Sistema Español de Ciencia y Tecnología. En: Bermejo F, García-Albea E, Acarín N, Chacón J, editores. La Neurología española al final del milenio. Historia y porvenir. Barcelona: Equipo de Edición S. L.; 1999. p. 235-51.
- Goldstein JL, Brown MS. The clinical investigator: bewitched, bothered, and bewildered-but still beloved. *J Clin Invest.* 1997; 99: 2803-12.
- Illa I, García de Yébenes J, Ramo C, Polo JM, Molinuevo JL, Robles A, et al. Presente y futuro de la Neurología en España. *Neurología.* 2001; 16: 408-17.
- Lee TH, Ognibene FP, Schwartz JS. Correlates of external research support among respondents to the 1990 American Federation for Clinical Research survey. *Clin Res.* 1991; 39: 135-44.
- Méndez-Vásquez RI, Suñén-Pinyol E, Cervelló R, Camí J. Mapa bibliométrico de España 1996-2004: biomedicina y ciencias de la salud. *Med Clin (Barc).* 2008; 130: 246-53.
- Olesen J, Baker MG, Freund T, di Luca M, Mendlewicz J, Westphal M, et al. Consensus document on Europe brain research. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77: i1-149.
- Pons J, Sais C, Illa C, Méndez R, Suñén E, Camí J, et al. Is there an association between the quality of hospitals' research and their quality of care? *J Health Serv Res Policy.* 2010 May 13.
- Programa oficial de la Especialidad de Neurología. Orden SCO/528/2007, de 20 de febrero. BOE n.º 59, 10298-10306, 9 de marzo de 2007.
- Ringel SP, Steiner JF, Vickrey BG, Spencer SS. Training clinical researchers in neurology: we must do better. *Neurology.* 2001; 57: 388-92.
- Rodes J, Trilla A. Investigación clínica: del laboratorio al paciente. *Med Clin (Barc).* 2003; 121: 189-91. Disponible en: www.isciii.es.
- Sociedad Española de Neurología (SEN). Plan estratégico nacional para el tratamiento integral de las enfermedades neurológicas. Barcelona: Neografis S. L.; 2002.



**III. INVESTIGACIÓN EN
ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS.
PRIORIDADES**

III. 1 CEFALEAS

Grupo de Cefaleas

Coordinador
Valentín Mateos Marcos

Resto de miembros

María Luz Cuadrado Pérez, Samuel Díaz Insa, Mariano Huerta Villanueva, Rogelio Leira Muiño, Julio Pascual Gómez, Patricia Pozo Rosich, Margarita Sánchez del Río

INTRODUCCIÓN

Concepto

La mayor parte de la población padece o ha padecido dolores de cabeza a lo largo de su vida, lo que explica que las cefaleas en su conjunto supongan una causa frecuente de consulta: en nuestro país es el primer motivo de consulta neurológica, ya que supone el 25% de las consultas a los servicios de Neurología. La mayoría de estas consultas (80-90%) lo son por cefaleas primarias, esto es, migraña, cefalea de tensión y cefaleas trigémino-autonómicas.

Si bien es cierto que las cefaleas no se asocian, en general, con secuelas en términos de morbimortalidad, está bien comprobado que las cefaleas primarias son entidades que, al menos en los pacientes con crisis frecuentes, disminuyen considerable la calidad de vida. No en vano la Organización Mundial de la Salud ha incluido la migraña en la lista de las 20 enfermedades que más discapacidad provocan.

Dimensión epidemiológica

Los datos epidemiológicos disponibles ponen de manifiesto que una gran parte de la población (85-90%) ha tenido algún episodio de cefalea en el año precedente. Si nos referimos a algunas entidades concretas, como es el caso de la migraña (la cefalea primaria por excelencia), los datos disponibles en nuestro país nos indican una prevalencia del 12-13%. En el caso de la mujer las cifras se elevan al 17-18% y es especialmente activa en las décadas de la vida de mayor productividad, tanto en el plano personal como en el profesional. A pesar de ello un porcentaje significativo de pacientes nunca ha consultado al médico (en el caso español se estima que el 20-25%) y un porcentaje aún mayor (50%) abandona el seguimiento tras las primeras consultas.

No disponemos de datos globales a escala nacional que hayan indagado la prevalencia de otras cefaleas, tanto primarias (por ejemplo, cefalea tipo tensión o en racimos) como secundarias. En lo que a la cefalea en racimos se refiere, se ha estimado una prevalencia de 9 casos por cada 100.000 habitantes, pero es importan-



te resaltar la marcada repercusión que conlleva para quienes la sufren, ya que es altamente incapacitante.

Otro aspecto epidemiológico significativo es el relativo a las cefaleas crónicas. Según datos procedentes de nuestro país, el 4,5% de la población general mayor de 14 años cumple criterios de cefalea crónica diaria, es decir, sufre dolor de cabeza al menos 4 h al mes durante un mínimo de 15 días al mes. La mitad de estos pacientes tienen migraña crónica, y la otra mitad, cefalea de tensión crónica, y en más del 80% de las ocasiones se trata de mujeres en la edad media de la vida.

Repercusiones socioeconómicas y laborales

La mayoría de los trabajos que han abordado la problemática de las repercusiones sociolaborales de las cefaleas se han centrado en la migraña. Esta entidad conlleva una pérdida de 8-16 días de trabajo al año. En relación con esta entidad se ha calculado un coste anual a escala nacional de casi 2.000 millones de euros (asumiendo tanto los costes directos como los indirectos, derivados del absentismo y de la baja productividad en el ámbito laboral) con un coste estimado por paciente activo de 730 euros/año.

SITUACIÓN ACTUAL

Al igual que otras muchas áreas de la Neurología, en los últimos años se ha producido un importante desarrollo en la investigación en cefaleas. Al respecto, las áreas en las que se ha producido los mayores avances son las que se indican a continuación.

Clasificación

Como el diagnóstico de la mayoría de las cefaleas (y desde luego de las primarias) sigue siendo eminentemente clínico, es obligado disponer de unos criterios diagnósticos claros y consensuados. La segunda edición de la *Clasificación internacional de las cefaleas* de la International Headache Society (IHS), llevada a cabo por un consenso de expertos, ha permitido delimitar y centrar el problema de esta entidad de acuerdo con unas reglas nosológicas aceptadas por la comunidad científica, a la vez que ha facilitado la comunicación entre los investigadores y ha posibilitado que los estudios en esta materia se realicen, siguiendo esta clasificación, sobre pacientes con cuadros clínicos superponibles.

Nosología

En los últimos años se han descrito nuevas cefaleas que, una vez conocidas e identificadas por los clínicos, han pasado a formar parte de la cotidianidad de las consultas. Además, se ha avanzado en la caracterización semiológica de entidades ya conocidas.

Epidemiología

Se han producido avances en una doble vertiente. Por una parte, se ha obtenido un conocimiento más certero de las prevalencias de algunas cefaleas primarias de acuerdo con los nuevos criterios de la IHS; y, por otra, se ha avanzado en la caracterización (mediante estudios poblacionales) de factores de riesgo implicados en la progresión de la migraña de episódica a crónica (abuso de fármacos, comorbilidad psicopatológica-psiquiátrica, obesidad, trastornos del sueño, etc.).

Genética

Algunas cefaleas primarias tienen una indudable base genética. En al menos la mitad de los casos de migraña hay un evidente componente familiar. Los primeros pasos en la investigación de la genética de esta entidad se han dado con la descripción de los tres primeros genes para la migraña hemipléjica familiar, que sugieren que la migraña (o al menos alguna de sus formas) puede tratarse en realidad de una canalopatía. En todo caso, la genética de las formas estándar de migraña permanece en el terreno de los estudios de asociación, en el que hay datos aún muy preliminares, entre los que destaca la asociación significativa entre el polimorfismo TT del gen de la metilén-tetrahidrofolato reductasa y el desarrollo de aura en los pacientes con migraña.

Investigación básica

- Se han puesto en marcha modelos experimentales de dolor con activación de sistema trigémino-cervical en migraña (y trigémino-autonómico en cefalea en racimos).
- Asimismo, se han caracterizado algunos neuropéptidos inflamatorios implicados en la migraña y otras cefaleas (CGRP, VIP, sustancia P), al igual que otras moléculas relacionadas con la inflamación y el dolor, como el óxido nítrico.
- Se han desarrollado modelos de sensibilización periférica y central implicados en la cronificación de la migraña (alodinia).



- Por último, se han producido avances en el conocimiento de los factores musculares implicados en la fisiopatología de la cefalea tensional.

Neuroimagen funcional

Se han producido avances muy relevantes en la investigación en la fisiopatología de las cefaleas primarias con la utilización de modernas técnicas de neuroimagen.

- Estudios muy recientes que han empleado resonancia magnética (RM) sugieren que los pacientes con migraña con aura y aquéllos con una elevada frecuencia de crisis de migraña tienen una mayor incidencia de lesiones isquémicas cerebrales (sobre todo en el cerebelo), lo que implicaría que la migraña también podría inducir lesiones estructurales y no sólo reducir la calidad de vida.
- Se han detectado las estructuras disfuncionantes en pacientes crónicos (sustancia gris periacueductal).
- Por otra parte, los estudios con RM funcional y tomografía por emisión de positrones (PET) cerebral han permitido identificar los posibles generadores de la migraña (núcleos del rafe y *locus coeruleus* en el tronco del encéfalo) y de otras cefaleas trigémino-autonómicas (hipotálamo), así como confirmar que el sustrato del aura migrañosa es el fenómeno de la depresión cortical propagada. Esto ha sido posible porque este fenómeno se ha podido estudiar *in vivo* con diferentes técnicas de imagen, como el grado de oxigenación de la sangre (BOLD), la tomografía computarizada por emisión de fotón simple (SPECT) y el magnetoencefalograma (MEG), que han permitido objetivar una excelente correlación entre el fenómeno fisiológico de la depresión cortical y el fenómeno clínico del aura.

Tratamiento

El principal avance en el tratamiento sintomático de la migraña (y otras cefaleas primarias, como la cefalea en racimos) fue el desarrollo de los triptanes, fármacos agonistas de los receptores 5-HT_{1B/D/F}, primeros fármacos realmente selectivos para el tratamiento sintomático de estas cefaleas. En cualquier caso, y a pesar de los avances en el conocimiento fisiopatológico, llevamos años sin la aparición de nuevas moléculas. Algo similar ocurre en lo que a tratamientos preventivos se refiere: desde la comercialización de los últimos neuromoduladores investigados con este fin (topiramato) no ha habido avances. Sí se han producido en el campo de la neuroestimulación (a nivel suboccipital y cerebral profundo o hipotalámico) y en el uso

de otras técnicas intervencionistas (es previsible que en breve se apruebe la toxina botulínica para la migraña crónica). En la misma línea, los estudios con PET han permitido objetivar en pacientes con cefalea en racimos la activación del hipotálamo posterior, lo que ha posibilitado la puesta en marcha de una nueva modalidad de tratamiento, la estimulación cerebral profunda, en pacientes con formas refractarias a todas las modalidades clásicas de tratamiento médico y quirúrgico.

En lo que respecta a las lagunas en esta área de la Neurología, es obligado llamar la atención sobre el hecho de que gran parte de los estudios (epidemiológicos o de investigación) se han centrado en la migraña y, en cierto modo, han “olvidado” abordar otras cefaleas primarias. Lo mismo cabe decir de la investigación terapéutica, la cual se ha volcado, casi de forma exclusiva, en la migraña. Otros aspectos en los que es preciso mejorar la investigación son los siguientes:

- Reconocer los factores genéticos implicados en la etiopatogenia de las formas comunes de migraña.
- Identificar los factores (endógenos y/o exógenos) implicados en el inicio de las crisis de migraña u otras cefaleas primarias.
- Reconocer los factores determinantes de la cronificación de las cefaleas.
- Determinar el papel real de los analgésicos en la cronificación de las cefaleas.
- Identificar nuevas estrategias terapéuticas frente a las cefaleas crónicas y para los pacientes refractarios a los tratamientos actuales.
- Potenciar líneas terapéuticas dirigidas a cefaleas o a aspectos concretos de las cefaleas primarias (por ejemplo, el aura migrañosa) que actualmente no cuentan con un abordaje claro.

INVESTIGACIÓN EN ESPAÑA

Son muchos los neurólogos españoles (prácticamente todos ellos miembros de la Sociedad Española de Neurología) que en su clínica diaria se han dedicado principalmente a las cefaleas. Ello ha conllevado que no pocos de estos clínicos hayan pasado a formar parte de los paneles de investigadores seleccionados para participar en ensayos clínicos multicéntricos sobre algunas cefaleas primarias (fundamentalmente migraña). A este respecto, cabe mencionarse la labor desarrollada por un laboratorio nacional en la investigación completa (y la consiguiente comercialización posterior) de un nuevo triptán (almotriptán) para el tratamiento sintomático de la migraña.



Muchos de estos neurólogos, a su vez, han presentado trabajos (individuales o colectivos) versados en los apartados de investigación más accesibles para cualquier neurólogo: 1) aspectos relacionados con las manifestaciones clínicas de algunas cefaleas concretas (desde la descripción de algunas entidades como la cefalea numular y la cefalea troclear primaria hasta la mejor caracterización clínica de otras como las de esfuerzo); 2) aspectos epidemiológicos (prevalencia de cefalea crónica y de cefalea por abuso de analgésicos); 3) investigación clínica colaborativa (estrategias terapéuticas, cronificación de cefaleas, estudios clínicos de síntomas asociados a migraña, etc.), y 4) investigación de los aspectos socioeconómicos relacionados con las cefaleas más prevalentes.

Muchos menos son los neurólogos que han participado o puesto en marcha proyectos de investigación centrados en los mecanismos básicos de la enfermedad, desde la fisiopatología a la experimentación animal, pasando por los estudios genéticos o de neuroimagen funcional.

En cualquier caso, existen grupos de trabajo consolidados en líneas de investigación concretas, entre las que cabe citar:

- Análisis e implicaciones del dolor miofascial y de los puntos-gatillo en algunas cefaleas primarias.
- Determinación y significado de las metaloproteasas en las cefaleas primarias.
- Caracterización de polimorfismos genéticos y riesgo de migraña con o sin aura.
- Caracterización nosológica de las cefaleas ultrabreves y estudio pormenorizado de los fenómenos vegetativos implicados en las cefaleas trigémico-autonómicas.
- Estudios de RM funcional en migraña con aura y en algunos aspectos concretos de ésta (fotofobia).
- Experiencias en el uso de nuevos tratamientos intervencionistas (por ejemplo, estimuladores occipitales y estimuladores hipotalámicos).

CONSENSO SOBRE ÁREAS DE INVESTIGACIÓN ESTRATÉGICA: ANÁLISIS DE PRIORIDADES POR EL GRUPO DE EXPERTOS

En las siguientes tablas se muestran las áreas de investigación sobre las que se alcanzó un consenso suficiente en el criterio del grupo de *Cefaleas* según las condiciones descritas en el apartado metodológico (porcentaje de panelistas situados fuera de la región de 3 puntos, que incluye la mediana del grupo 1-3, 4-6, 7-9).

La tabla I recoge, para cada ítem, el posicionamiento de la opinión grupal (alta, media y baja prioridad) según la localización de la mediana de las puntuaciones. El valor promedio de dichas puntuaciones permite establecer una clasificación entre los ítems de cada bloque.

La tabla II recoge las 10 áreas de mayor prioridad investigadora para el grupo de *Cefaleas* tratadas conjuntamente (con independencia del bloque conceptual al que pertenezcan).

Además, en el anexo II se pueden consultar todas las áreas de investigación debatidas por el grupo, incluyendo aquéllas en las que no se alcanzó un consenso suficiente (por manifiesta disparidad de criterio entre los miembros del grupo).

TABLA I. Grado de prioridad establecida por consenso experto para cada una de las áreas de investigación evaluadas

		Mediana	Media
	1. Caracterización de cefaleas primarias cronicadas y papel del abuso de medicación	7,50	7,32
	2. Estudios genéticos y farmacogenómicos en cefaleas primarias	7,50	7,14
	3. Registro centralizado de muestras biológicas y/o genéticas (biobanco) de distintas cefaleas primarias (migrañas, cefaleas infrecuentes)	7,25	7,07
	4. Mecanismos periféricos y centrales implicados en la génesis y cronificación de las cefaleas primarias	7,00	7,11
	5. Estudios multicéntricos para evaluar la eficacia de procedimientos invasivos (bloqueos, neuroestimuladores...) en cefaleas primarias	7,00	6,93
	6. Estudios clínico-epidemiológicos de cefaleas primarias emergentes	7,00	6,86
	7. Estudios multicéntricos para evaluar la eficacia de tratamientos farmacológicos emergentes en cefaleas primarias	6,75	7,21



	8. Registro centralizado de neuroimágenes funcionales de cefaleas especiales y mejora del conocimiento fisiopatológico de las cefaleas primarias	6,50	6,54
	9. Epidemiología española de la cefalea en racimos (prevalencia)	6,50	6,32
	10. Factores de predicción de eficacia terapéutica para distintos tratamientos	5,75	5,61

Prioridad alta
 Prioridad media
 Prioridad baja

TABLA II. Clasificación de las 10 primeras áreas prioritarias de investigación en Cefaleas

	Mediana	Media
1. Caracterización de cefaleas primarias cronicadas y papel del abuso de medicación	7,50	7,32
2. Estudios genéticos y farmacogenómicos en cefaleas primarias	7,50	7,14
3. Registro centralizado de muestras biológicas y/o genéticas (biobanco) de distintas cefaleas primarias (migrañas, cefaleas infrecuentes)	7,25	7,07
4. Mecanismos periféricos y centrales implicados en la génesis y cronificación de las cefaleas primarias	7,00	7,11
5. Estudios multicéntricos para evaluar la eficacia de procedimientos invasivos (bloqueos, neuroestimuladores...) en cefaleas primarias	7,00	6,93
6. Estudios clínico-epidemiológicos de cefaleas primarias emergentes	7,00	6,86
7. Estudios multicéntricos para evaluar la eficacia de tratamientos farmacológicos emergentes en cefaleas primarias	6,75	7,21
8. Registro centralizado de neuroimágenes funcionales de cefaleas especiales y mejora del conocimiento fisiopatológico de las cefaleas primarias	6,50	6,54
9. Epidemiología española de la cefalea en racimos (prevalencia)	6,50	6,32
10. Factores de predicción de eficacia terapéutica para distintos tratamientos	5,75	5,61

III. 2 ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES

Grupo de Enfermedades cerebrovasculares

Coordinador
Joaquín Serena Leal

Resto de miembros

José Álvarez Sabin, Juan Francisco Arenillas Lara, José Castillo Sánchez, Antonio Dávalos Errando, Exuperio Díez Tejedor, Jaime Masjuan Vallejo, José Vivancos Mora

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades cerebrovasculares (ECV) afectan a 15 millones de personas al año, de las cuales un tercio fallecen y otro tercio quedan discapacitadas de manera permanente. En España, la mortalidad por ECV ha experimentado un descenso constante desde hace 30 años (fig. 1), probablemente gracias a los avances en prevención primaria, diagnóstico y tratamiento en la fase aguda del ictus, pero aún sigue siendo la primera causa de muerte entre las mujeres y la tercera entre los hombres (tabla III).

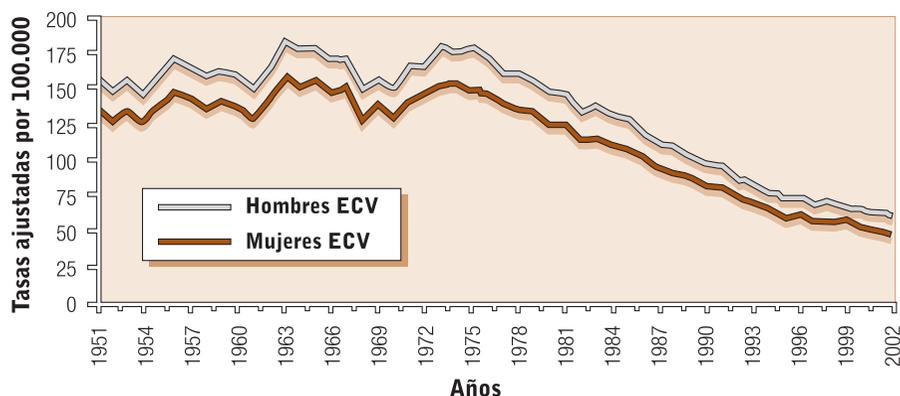


Figura 1. Mortalidad por enfermedad cerebrovascular (ECV) por sexo en España entre 1951 y 2002.

Fuente CNE: Centro Nacional de Epidemiología.

Se estima que en España hay hasta 350.000 personas discapacitadas por ictus. Los costes de esta entidad son importantes, ya que tiene un gran impacto a todos los niveles (individual, familiar y social).



TABLA III. Defunciones por enfermedad cerebrovascular en España en el año 2006

	N	Porcentaje del total de defunciones
Total	32.900	8,9%
Hombres	13.853	7,1%
Mujeres	19.047	10,7%

LÍNEAS PRIORITARIAS DE INVESTIGACIÓN EN ICTUS

Reperusión cerebral y fase

Los avances más conocidos en el tratamiento del ictus probablemente sean los relacionados con la utilización de terapias recanalizadoras en la fase aguda, especialmente el activador tisular del plasminógeno recombinante (r-TPA) en las primeras 3 h desde el inicio del ictus, su ampliación pasadas 4,5 h según los resultados recientemente publicados del *Safe Implementation of Thrombolysis Stroke-Monitoring Study* (SITS-MOST) y hasta 6-8 h después con técnicas endovasculares.

El r-TPA continúa siendo el tratamiento más efectivo del ictus isquémico, con una limitación importante derivada del pequeño porcentaje de pacientes que se benefician del mismo. Globalmente, se estima que en España no más del 2% de los pacientes que sufren un infarto cerebral son tratados con terapias de reperusión. Por otra parte, la eficacia de estos tratamientos en los pacientes que los reciben es manifiestamente mejorable. Se estima que aproximadamente sólo en el 40% de los casos se producirá una repercusión eficaz (con una relación inversa con el calibre del vaso ocluido) y algo más del 50 % de los pacientes tratados serán independientes a los 3 meses. Por ello, debemos investigar y desarrollar nuevas alternativas que nos permitan mejorar estos porcentajes.

Actualmente las líneas de investigación en este campo están dirigidas a mejorar la eficacia de los tratamientos disponibles (tenecteplasa, sonotrombólisis y asociación de tratamientos) y su seguridad (estudios moleculares, selección de pacientes con técnicas de neuroimagen, etc.), así como a ampliar la ventana terapéutica disponible (RM multimodal, tratamiento endovascular).

Objetivos concretos

- Analizar los mecanismos neurotóxicos del tratamiento trombolítico y posibles alternativas de fármacos no neurotóxicos.
- Intervencionismo neurovascular: estudios de eficacia de tratamientos recanalizadores mecánicos aplicados de forma aislada o asociados a fármacos trombolíticos administrados por vía intravenosa y/o intraarterial.
- Estudiar el efecto trombolítico de los ultrasonidos y ecopotenciadores: cómo mejorar su eficacia y disminuir sus potenciales efectos adversos.
- Penumbra isquémica: identificación de marcadores de tejido cerebral viable (moleculares, ultrasonográficos y neuroimagen).
- Daño por reperfusión. Reoclusión tras administrar terapias recanalizadoras. Circulación colateral en la fase aguda.
- Extensión de la ventana terapéutica mediante nuevas técnicas de imagen que identifiquen mejor el área de penumbra potencialmente salvable y el área no viable por necrosis o apoptosis.
- Identificación de mecanismos de variabilidad en la respuesta individual a los trombolíticos y de aquellas condiciones clínicas por las cuales determinadas subpoblaciones actualmente excluidas por protocolo de la terapias de reperfusión intravenosa (mayores de 80 años, ictus al despertar, pacientes anticoagulados, etc.) puedan también ser candidatas a estas terapias.
- Biomarcadores diagnósticos y pronósticos en el ictus.
- Desarrollo de la telemedicina en España.
- Marcadores de riesgo de hemorragia y de recuperación/recanalización por r-tPA: factores genéticos, radiológicos, plasmáticos y clínicos.
- Ensayos clínicos en casos específicos: trombólisis intravenosa en pacientes mayores de 80 años asociada a ultrasonografía, a neuroprotección o a antiagregantes, trombólisis intraarterial y trombectomía mecánica, etc.
- Estudios de la relación coste-efectividad de los diferentes tipos de atención al ictus.
- Valoración del manejo de la presión arterial (PA), de la glucemia y de la temperatura durante la fase aguda del ictus.

Protección y reparación cerebral

Aunque los últimos 10 años han supuesto una revolución en el tratamiento del ictus con terapias recanalizadoras, lo cierto es que dicho tratamiento sólo alcanza a un porcentaje reducido de pacientes con ictus isquémico. Las terapias neuroprotecto-



ras, pese al éxito en modelos animales de isquemia, han fracasado sistemáticamente en el ictus en fase aguda y algunos de los éxitos parciales obtenidos parecen relacionarse con mecanismos neurorreparadores más que neuroprotectores.

No obstante, en fases tempranas, la investigación en el campo de la cerebrorreparación está adquiriendo cada vez más relevancia. Entre los mecanismos implicados a nivel celular y molecular probablemente se encuentren los de la neurogénesis, incluidas la regeneración axonal y dendrítica, la migración neuronal a las zonas de lesión, la angiogénesis y la gliogénesis.

Quedan por esclarecer tanto los mecanismos moleculares y génicos implicados en esta reparación cerebral, como la aportación que la neuroimagen podría realizar en este ámbito (RM funcional y molecular). Independientemente del conocimiento de los mecanismos implicados, aún no se ha dilucidado la eficacia en la recuperación funcional tras un ictus de intervenciones que actuarían a través de dichos mecanismos reparadores en el ámbito de la rehabilitación, de la dieta o de la farmacología.

Objetivos concretos

- Estrategias para la identificación de mecanismos protectores no sólo neuronales sino también dirigidos al endotelio y a la glía. En esta línea, merecería una especial atención el estudio de mecanismo implicados en la lesión de sustancia blanca, que ha sido poco estudiada hasta ahora.
- Estudio de los mecanismos moleculares implicados en la cerebroprotección, con especial atención a los mecanismos de progresión de la penumbra isquémica a infarto cerebral.
- Identificación de mecanismos moleculares, celulares, genéticos y ambientales implicados en la puesta en marcha y en el mantenimiento de los procesos de reparación tras el ictus: recuperación neuronal, reorganización y plasticidad cerebral.
- Factores de crecimiento y células madre como estimuladores de mecanismos reparadores cerebrales.
- Desarrollo de nuevos procedimientos de neuroimagen con los que sea posible identificar los procesos de cerebrorreparación y su correlación con la recuperación de la función tras el ictus.
- Desarrollo de nuevos modelos animales para el estudio de la plasticidad cerebral determinada por biomoléculas (factores de crecimiento, tróficos, etc.) o células (células progenitoras de distintas estirpes celulares) y su futura aplicabilidad en humanos.

Unidad neurovascular y barrera hematoencefálica

La unidad neurovascular (UNV) se ha convertido en los últimos años en uno de los aspectos de mayor interés en la investigación en el ictus. Los astrocitos son claves en la regulación de la actividad neuronal y el flujo sanguíneo cerebral local. Sus receptores metabotrópicos están implicados en el metabolismo del glutamato liberado a nivel sináptico en el cerebro normal y en situación de isquemia. Este mecanismo sugiere posibles estrategias terapéuticas dirigidas a la UNV, tanto en su vertiente reguladora del flujo sanguíneo local como en relación con los mecanismos asociados con aminoácidos neuroexcitadores. La barrera hematoencefálica (BHE) se destruye muy precozmente en el ictus isquémico y en el hemorrágico. Es muy escaso el conocimiento de los mecanismos reguladores de la función de la BHE y de la UNV asociada a la misma.

Propuestas concretas

- Mecanismos celulares y moleculares implicados en el mantenimiento de la integridad de la BHE y la UNV.
- Angiogénesis como mecanismo reparador y su relación con la neurogénesis, gliogénesis y migración neuronal.
- Identificación de marcadores de ruptura de la BHE y de marcadores predictores de transformación hemorrágica y de edema maligno.
- Desarrollo de modelos animales de isquemia.

Hemorragia cerebral

Los avances realizados en el campo de la hemorragia cerebral han sido mucho más discretos que en el ictus isquémico y no existe ningún tratamiento específico que haya mostrado eficacia en la reducción de lesión cerebral en la fase aguda. El conocimiento de los mecanismos implicados es aún más desconocido que en el ictus isquémico, lo que en parte es debido a la ausencia de modelos experimentales fiables y reproducibles. Los ensayos clínicos realizados en pacientes con hemorragia cerebral han fracasado hasta la actualidad.

La hipertensión arterial (HTA) es el principal factor de riesgo para la hemorragia cerebral, y las cifras tensionales excesivamente elevadas en la fase aguda se han relacionado con un peor pronóstico de los pacientes con hemorragias cerebrales, si bien no ha sido posible establecer una relación clara entre la HTA en la fase aguda y el crecimiento precoz del hematoma y el resangrado.



Trabajos realizados por grupos de investigadores españoles han contribuido a conocer mejor el porcentaje de pacientes que experimentan un crecimiento del hematoma en la fase aguda, los factores que lo determinan y sus implicaciones pronósticas. Pese a todo, es muy escaso el conocimiento en relación con la influencia del control de la PA o de otros factores en el control del crecimiento del hematoma.

Objetivos concretos

- Profundizar en el conocimiento de los factores constitucionales, genéticos y ambientales que predisponen al sangrado de pacientes hipertensos y no hipertensos.
- Explorar el efecto de la reducción de la PA y de la administración ultraprecoz de fármacos hemostáticos (factor VII).
- Estudios de biomarcadores de crecimiento y desarrollo de edema en la hemorragia intracerebral (HIC).
- Evaluación de tratamientos quirúrgicos.

Genómica en el ictus

El desarrollo de los estudios genéticos en el ictus ha sido espectacular en los últimos años, con resultados interesantes y prometedores. Destaca la descripción de genotipos y polimorfismos asociados a susceptibilidad al ictus, tanto con el riesgo de sufrir uno como determinando una respuesta específica en el mismo, favoreciendo el deterioro neurológico, la transformación hemorrágica o protegiendo de dichos fenómenos.

Prácticamente en cada uno de los grandes apartados que recogen las prioridades en investigación en ECV se encuentra algún aspecto relacionado con genómica e ictus.

Propuestas concretas

- Impacto de la genética en las fases aguda y de reparación del infarto cerebral.
- Polimorfismos: tratamientos individualizados.
- Identificación de nuevas dianas terapéuticas: técnicas de ácido ribonucleico (ARN) de interferencia y micro-ARN.
- Vectorización terapéutica.

Neuroimagen

Gran parte de los avances que se han producido en los últimos años tanto en prevención como en el tratamiento agudo o en la rehabilitación se han debido a los que han tenido lugar en el campo de la neuroimagen. Actualmente los estudios de neuroimagen se utilizan de forma rutinaria en la selección de pacientes para la aplicación de terapias recanalizadoras, para monitorizar la eficacia de las mismas o para diseñar nuevos ensayos clínicos.

En los próximos años, la investigación en técnicas como la resonancia multimodal o el dúplex transcraneal continuará siendo activa en múltiples áreas: tomografía computarizada (TC) cuantitativa en el estudio del crecimiento precoz de la hemorragia cerebral, RM multimodal o TC para la identificación de la penumbra isquémica, dúplex transcraneal en el campo de la sonotrombólisis, en la selección de pacientes y en la monitorización de la eficacia de las terapias recanalizadoras, RM funcional en los estudios de recuperación funcional, etc.

Propuestas concretas

- Comprobar la utilidad de las técnicas de diagnóstico avanzado en el ictus cerebral.
- Determinar marcadores radiológicos de progresión del infarto cerebral y su correlación con marcadores genéticos y moleculares.
- Mejorar la caracterización radiológica de la lesión isquémica aguda y del área de penumbra, y establecer la definición radiológica de las dianas terapéuticas.
- Perfusión cerebral: establecer la correlación entre diferentes técnicas de neuroimagen (RM, TC, dúplex o PET).
- Determinar la relación coste-beneficio en las nuevas técnicas de imagen aplicadas al infarto cerebral agudo.
- Homogeneizar los protocolos de diagnóstico neurorradiológico y colaborar en la valoración de la utilidad de la telerradiología.
- Teleictus: implementación e impacto en la selección y en el tratamiento precoz de pacientes con ictus.
- Neurosonología: investigación en nuevas aplicaciones diagnósticas (microburbujas) y terapéuticas (sonotrombólisis, selección de pacientes para terapias de reperfusión, indicación del rescate endovascular).



Prevención primaria y secundaria en el ictus. Epidemiología

Son numerosos los ensayos clínicos realizados en prevención primaria y secundaria del ictus cuyos resultados han modificado nuestra práctica clínica tanto por la utilización de nuevas terapias en prevención (tratamientos farmacológicos, manejo de factores de riesgo, etc.) como por la información que han aportado, lo que ha permitido evitar tratamientos ineficaces o peligrosos.

Propuestas concretas

- Identificación del cerebro en riesgo (enfermedad neurovascular asintomática): marcadores moleculares, ultrasonográficos y de imagen.
- Marcadores diferenciales de subtipos específicos de ictus y correlación con el ictus criptogénico: marcadores de aterosclerosis, cardioembolismo y enfermedad de pequeño vaso.
- Deterioro cognitivo de origen vascular: leucoaraiosis, betaamiloide.
- Exploración del beneficio de nuevos antihipertensivos, antiagregantes y anticoagulantes en la práctica clínica habitual, al margen de los ensayos clínicos que se están desarrollando actualmente. Análisis de su interacción con las terapias recanalizadoras.
- Eficacia de la tromboendarterectomía (TEA) frente a la angioplastia transluminal percutánea (ATP) en el tratamiento de la estenosis carotídea. Análisis de su eficiencia en pacientes de alto riesgo, habituales en la práctica clínica.
- Comparación del tratamiento médico intensivo con los fármacos actualmente disponibles para la prevención secundaria (estatinas, antagonistas del receptor de la angiotensina II [ARA-II], inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA]) frente a TEA/ATP.
- Análisis y publicación de datos de morbimortalidad en clínica diaria en nuestro país, tanto para TEA como para ATP.
- Creación de sistemas de información que permitan monitorizar los principales factores de riesgo del ictus, incluidos los programas de seguimiento de grupos de alto riesgo.
- Identificación de nuevos factores de riesgo vascular.
- Estudio de los determinantes genéticos del ictus y de sus entidades causales.
- Identificación de marcadores de riesgo precoz de episodios vasculares en pacientes con accidente isquémico transitorio.

- Valoración de las diferentes estrategias en el tratamiento y la prevención del ictus asociado a foramen oval permeable (cierre endovascular, anticoagulación, antiagregación, etc.).
- Estudios de adherencia a la prevención secundaria.

Rehabilitación y reinserción

Recientemente, se han producido algunas innovaciones prácticas y nuevas evidencias de intervenciones específicas en el área de la terapia rehabilitadora. No obstante, probablemente el mayor avance en rehabilitación se haya producido en el aspecto conceptual más que en el práctico. El análisis de la eficacia contrastada mediante ensayos clínicos del tratamiento rehabilitador en el ictus se remonta a apenas 5 años, cuando adquirieron importancia aspectos como la presencia de alteraciones cognitivas, trastornos emocionales o situación psicosocial postictus del paciente.

El objetivo general del tratamiento rehabilitador será capacitar al paciente para conseguir sus objetivos personales, consiguiendo la máxima capacidad funcional posible y la adaptación psicosocial del paciente y de la familia, mejorando su calidad de vida, y previniendo comorbilidad y la aparición de complicaciones.

Objetivos concretos

- Investigación de la eficacia de intervenciones terapéuticas rehabilitadoras.
- Investigación en nuevas medidas facilitadoras de la reinserción laboral.

CONSENSO SOBRE ÁREAS DE INVESTIGACIÓN ESTRATÉGICA: ANÁLISIS DE PRIORIDADES POR EL GRUPO DE EXPERTOS

En las siguientes tablas se muestran las áreas de investigación sobre las que se alcanzó un consenso suficiente en el criterio del grupo de *Enfermedades cerebrovasculares* según las condiciones descritas en el apartado metodológico (porcentaje de panelistas situados fuera de la región de 3 puntos, que incluye la mediana del grupo 1-3, 4-6, 7-9).

La tabla IV recoge, para cada ítem, el posicionamiento de la opinión grupal (alta, media y baja prioridad) según la localización de la mediana de las puntuaciones. El valor promedio de dichas puntuaciones permite establecer una clasificación entre los ítems de cada bloque.



La tabla V recoge las 10 áreas de mayor prioridad investigadora para el grupo de *Enfermedades cerebrovasculares* tratadas conjuntamente (con independencia del bloque conceptual al que pertenezcan).

Además, en el anexo III se pueden consultar todas las áreas de investigación debatidas por el grupo, incluyendo aquéllas en las que no se alcanza un consenso suficiente (por manifiesta disparidad de criterio entre los miembros del grupo).

Tabla IV. Grado de prioridad establecida por consenso experto para cada una de las áreas de investigación evaluadas

	Abordaje de la fase aguda. Investigación terapéutica	Mediana	Media
	1. Registro clínico multicéntrico centralizado de casos sobre los que reevaluar los criterios actuales de contraindicación de trombólisis i.v. (mayores de 80 años, ictus al despertar, pacientes anticoagulados, etc.)	7,75	7,22
	2. Valoración del manejo apropiado de la PA o la glucemia en la fase aguda del ictus	7,50	7,53
	3. Intervencionismo neurovascular	7,38	7,31
	4. Identificación de mecanismos de variabilidad en la respuesta individual a los trombolíticos, factores pronósticos y daños por reperusión	7,13	7,09
	5. Efectos combinados de la reducción de la PA y de la administración ultraprecoz de fármacos hemostáticos (factor VII) en la hemorragia cerebral	7,00	6,75
	6. Reoclusión tras terapias recanalizadoras: marcadores, tratamiento...	7,00	6,86
	7. Seguridad de nuevos antitrombóticos en pacientes sometidos a trombólisis i.v.	6,75	6,66
	8. Vectorización y nanotecnología terapéutica	6,00	6,16
	Neurorreparación	Mediana	Media
	9. Identificación de mecanismos moleculares, celulares, genéticos y ambientales implicados en la puesta en marcha y en el mantenimiento de los procesos de neurorreparación tras el ictus	7,25	7,13

	10. Valoración de nuevos procedimientos de neuroimagen que permitan identificar los procesos de neuroreparación y su correlación con la recuperación funcional	7,25	7,06
	Etiopatogenia/fisiopatología/investigación básica	Mediana	Media
	11. Deterioro cognitivo de origen vascular	7,50	7,34
	12. UNV: edema cerebral, transformación hemorrágica, inflamación	7,13	7,00
	13. Identificar mecanismos de lesión endotelial y de BHE, así como dianas en vasculoprotección	7,00	6,84
	14. Circulación colateral en la fase aguda	6,75	6,57
	15. Desarrollar nuevos modelos animales de interés clínico (ictus lacunar, plasticidad neuronal y neuroreparación a largo plazo, infarto hemorrágico, arteriopatía de pequeño vaso, isquemia de sustancia blanca, isquemia progresiva, preconditionamiento y poscondicionamiento)	6,75	6,56
	Diagnóstico	Mediana	Media
	16. Desarrollo de biomarcadores, marcadores ultrasonográficos y radiológicos, accesibles en clínica, de utilidad diagnóstica, terapéutica y pronóstica en el ictus (grado de lesión isquémica, penumbra isquémica, progresión del infarto cerebral)	7,13	7,09
	17. Mejoras diagnósticas del ictus: marcadores de aterosclerosis, marcadores de cardioembolismo, marcadores de enfermedad de pequeño vaso	6,75	7,00
	Fomento de la investigación y evaluación de servicios	Mediana	Media
	18. Pilotaje de viabilidad y utilidad de sistemas de telemedicina (teleictus) y sistemas de alerta en identificación del AIT en la atención urgente del ictus	7,50	7,25
	19. Evaluación de demanda asistencial y de la eficiencia de los equipos de intervencionismo neurovascular	7,25	6,88

Prioridad alta
 Prioridad media
 Prioridad baja

Abreviaturas: AIT, ataque isquémico transitorio; BHE, barrera hematoencefálica; i.v., vía intravenosa; PA, presión arterial; UNV, unidad neurovascular.



TABLA V. Clasificación de las 10 primeras áreas prioritarias de investigación en el grupo de *Enfermedades cerebrovasculares*

	Mediana	Media
1. Registro clínico multicéntrico centralizado de casos, sobre los que reevaluar los criterios actuales de contraindicación de trombólisis i.v. (mayores de 80 años, ictus al despertar, pacientes anticoagulados, etc.)	7,75	7,22
2. Valoración del manejo apropiado de la PA o la glucemia en la fase aguda del ictus	7,50	7,53
3. Deterioro cognitivo de origen vascular	7,50	7,34
4. Pilotaje de viabilidad y utilidad de sistemas de telemedicina (teleictus), y sistemas de alerta en identificación del AIT en la atención urgente del ictus	7,50	7,25
5. Intervencionismo neurovascular	7,38	7,31
6. Identificación de mecanismos moleculares, celulares, genéticos y ambientales implicados en la puesta en marcha y mantenimiento de los procesos de neuroreparación tras el ictus	7,25	7,13
7. Valoración de nuevos procedimientos de neuroimagen que permitan identificar los procesos de neuroreparación y su correlación con la recuperación funcional	7,25	7,06
8. Evaluación de demanda asistencial y de la eficiencia de los equipos de intervencionismo neurovascular	7,25	6,88
9. Identificación de mecanismos de variabilidad en la respuesta individual a los trombolíticos, factores pronósticos y daños por reperusión	7,13	7,09
10. Desarrollo de biomarcadores, marcadores ultrasonográficos y radiológicos, accesibles en clínica, de utilidad diagnóstica, terapéutica y pronóstica en el ictus (grado de lesión isquémica, penumbra isquémica, progresión del infarto cerebral)	7,13	7,09

Abreviaturas: AIT, ataque isquémico transitorio; i.v., por vía intravenosa; PA, presión arterial.

III. 3 ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES

Grupo de Enfermedades desmielinizantes

Coordinador

Óscar Fernández Fernández

Resto de miembros

Txomin Arbizu Urdiain, Rafael Arroyo González, Juan Antonio García Merino, Guillermo Izquierdo Ayuso, Javier Montalbán Gairin, Celia Oreja Guevara, Alfredo Rodríguez Antigüedad

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad probablemente de origen autoinmune que ocasiona un proceso caracterizado por inflamación, desmielinización y degeneración axonal en el sistema nervioso central (SNC). Se caracteriza por presentar manifestaciones clínicas heterogéneas y producir discapacidad progresiva en un alto porcentaje de las personas afectas por la misma.

La EM es la enfermedad neurológica crónica invalidante más frecuente en adultos jóvenes en Europa y Norteamérica. Es más común en mujeres con una proporción de 2:1, diferencia que está aumentando en todos los países en que se ha estudiado.

La incidencia en España es de 3-5 casos por cada 100.000 habitantes, y la prevalencia demostrada, de 80-100 casos por cada 100.000 habitantes, aunque la real puede ser aun mayor. Afecta, por tanto, a 30.000-40.000 personas en nuestro país. Aunque la EM se encuentra entre las enfermedades raras, esto está cambiando, ya que, según parece, su incidencia y su prevalencia está aumentando. España es en la actualidad una zona de riesgo medio-alto.

Su incidencia en jóvenes, su carácter crónico y la tendencia a que produzca invalidez confieren a la EM unos rasgos peculiares. Además de acaecer en momentos decisivos de la vida profesional y familiar, las bajas laborales de la enfermedad producidas por los brotes o la incapacidad para desempeñar un trabajo comportan un muy elevado coste económico en gastos directos (del tratamiento tanto de las recaídas como del curso de la enfermedad, o de la discapacidad) e indirectos (en pérdidas acumuladas por la repercusión laboral). Las expectativas de supervivencia se acortan sólo en 5-10 años.

La mitad de los pacientes no trabajan, lo que conlleva un elevado coste económico, social y familiar. El coste económico que supone por paciente sólo es superado por el del cáncer y, en los pacientes jóvenes, por el de los accidentes de tráfico. En nuestro país, los costes de la enfermedad se conocen parcialmente. No obstante, actualmente está en marcha, a punto de finalizar, un importante estudio multicéntrico que aclarará este aspecto.



En España la actividad asistencial a pacientes con EM está concentrada en un reducido número de neurólogos y/o unidades, a diferencia de lo que ocurre con otras enfermedades neurológicas. Esta situación respecto a la EM es bastante parecida a la de los países mediterráneos de nuestro entorno de similar grado de desarrollo económico (Francia e Italia).

SITUACIÓN ACTUAL

La EM quizá sea una de las enfermedades neurológicas en la que los avances en su conocimiento y tratamiento han sido más notables. En las últimas dos décadas se ha producido lo que, sin exagerar, podría calificarse como una auténtica explosión en cada una de las áreas de conocimiento de la enfermedad.

Etiología

- Aunque se desconoce su etiología, en el origen de la EM se ha puesto de manifiesto el papel de factores ambientales o la influencia de determinados virus. Así, se ha descrito su asociación a infecciones por algunos virus y, según se ha establecido, es preciso que se produzca la interacción de pacientes susceptibles genéticamente a algún factor ambiental, probablemente un agente infeccioso, para que se desarrolle la enfermedad.
- Se ha descrito la asociación con determinados genes de susceptibilidad y hoy se sabe que se trata de una enfermedad con susceptibilidad poligénica, en la que la interacción entre genes por medio de epistasis es muy importante.

Anatomía patológica

- La EM ya no se considera sólo una enfermedad desmielinizante, ya que el foco de atención ha pasado a centrarse en la repercusión que sobre la integridad axonal tiene la alteración mielínica. Se ha puesto de manifiesto la heterogeneidad de la enfermedad y se han descrito cuatro tipos inmunopatogénicos diferentes. Se ha hecho evidente que el daño a los axones está presente desde etapas muy tempranas y que de ese daño depende la discapacidad neurológica irreversible.
- Tampoco se considera ya una enfermedad inflamatoria autoinmune, sino que se acepta que tiene dos aspectos, inflamatorio y degenerativo, que coexisten desde fases muy tempranas, de forma que la inflamación predomina en los primeros años, y la neurodegeneración, en las etapas tardías.

- Asimismo, se ha descrito la presencia de desmielinización cortical, especialmente llamativa en las formas secundariamente progresivas, así como el desarrollo de folículos linfoides en las meninges, próximos a la corteza, que podrían estar asociados, por una parte, a la desmielinización cortical y, por otra, a la infección por el virus de Epstein Barr, con lo que tendrían, probablemente, un papel importante en la patogenia de la enfermedad.

Diagnóstico y pronóstico

- La RM ha contribuido en gran medida al cambio en la comprensión de la enfermedad. La evidencia de que el daño estructural es mayor de lo que se detecta en los estudios diagnósticos convencionales, la existencia de atrofia creciente, la alteración de la corteza cerebral o las técnicas no convencionales han desvelado una gran parte de la complejidad de la EM. Así, la RM se ha convertido en la guía fundamental tanto en los ensayos clínicos como en la evolución de la enfermedad.
- Se han elaborado, asimismo, criterios diagnósticos incluyendo el valor de los datos aportados por la RM, lo que ha permitido diagnosticar la EM tras un solo síndrome desmielinizante aislado con la información aportada por la neuroimagen. En clínica, la EM se ha categorizado en grupos distintos según el fenotipo evolutivo.
- La implementación de nuevas técnicas no convencionales de RM ha ayudado a evidenciar parte de los mecanismos patogénicos de la enfermedad (por ejemplo, la alteración de la sustancia blanca de apariencia normal, la implicación de la sustancia gris en la patogenia, etc.). Esto y el estudio cuidadoso de cohortes de pacientes con primeros brotes y la aparición de nuevos marcadores en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en sangre han permitido que la EM se diagnostique prácticamente en el momento del primer síntoma en un número considerable de casos y que variantes menos conocidas (neuromielitis óptica) sean ahora identificadas con prontitud.
- El pronóstico de la EM se ha relacionado con datos clínicos, inmunológicos, de neuroimagen y genéticos.
- Se han mejorado las técnicas de laboratorio para conseguir mejores resultados del LCR y así obtener unas bandas oligoclonales de inmunoglobulina (Ig) G e IgM de calidad, con valor diagnóstico y pronóstico.
- Desde hace muy pocos años se ha introducido una nueva técnica, la tomografía de coherencia óptica, que ayuda a detectar el daño axonal temprano producido en la retina en la enfermedad desde sus fases más tempranas.



Tratamiento

- La demostración de que es posible modificar favorablemente la evolución con el uso de inmunomoduladores (interferón beta y acetato de glatirámico) e inmunosupresores (natalizumab) y el mejor conocimiento de los mecanismos patogénicos han permitido el desarrollo de un buen número de moléculas que están en diferentes fases de estudio clínico.
- La metodología de los ensayos clínicos está bien establecida, aunque siguen existiendo sesgos y nuevas dificultades, en parte debidas al incremento de ensayos clínicos y a la dificultad para la utilización de un brazo placebo.
- La terapia actual y en desarrollo ha demostrado que es posible controlar de manera cada vez más eficaz la fase inflamatoria de la enfermedad, pero no ha sido posible obtener mejoría alguna cuando el aspecto clínico más destacado no son las recaídas sino la progresión de la discapacidad, sobre la que han fracasado los fármacos actualmente disponibles.
- En los últimos años se ha iniciado el proceso de identificación de respondedores al tratamiento mediante estudios que combinan datos clínicos, radiológicos y de farmacogenética, genómica y proteómica, habiéndose descrito genes de respuesta a diferentes tratamientos. Esta área, aún en su desarrollo incipiente, es de vital importancia por las consecuencias obvias en cuanto a precisión y precocidad del tratamiento, evitación de efectos secundarios y disminución del coste.

Investigación clínica

- Se han desarrollado diferentes modelos animales de la enfermedad encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), que reproducen las diferentes formas clínicas de la misma. Estos modelos resultan imprescindibles para el desarrollo de nuevas líneas de investigación patogénica y terapéuticas.
- En España, existen centros muy cualificados, que están participando en la mayoría de los ensayos clínicos internacionales actuales.
- También es destacable la formación-información de los pacientes y su red de asociaciones/fundaciones, que las hace cada vez más participes de las decisiones.

A pesar de los avances señalados respecto a la EM, también existen ciertas lagunas en su investigación que es importante remarcar, ya que son comunes a otras áreas del conocimiento neurológico:

- Aunque es obvio que la EM es una enfermedad inflamatoria y neurodegenerativa, y a pesar de la intensa labor investigadora en las áreas de neuroprotección y neurorregeneración, no se han conseguido resultados respecto a este segundo mecanismo patogénico, la neurodegeneración, por lo que sigue siendo un área esencial de investigación.
- A pesar de que la neurorrehabilitación, muy apreciada por el usuario, es un elemento terapéutico constante en el manejo no sólo de la EM sino también de otras muchas patologías neurológicas, aún no se ha identificado claramente su beneficio.
- Debido a la concentración de los ensayos clínicos en pocos centros, en éstos resulta complicado reunir neurólogos clínicos que cubran las necesidades de cada ensayo, se produce una falta de espacio y a veces también es difícil llevar a cabo el reclutamiento de pacientes.
- Respecto de la investigación básica, existen problemas para organizar equipos multidisciplinarios que puedan ser competitivos.
- Todavía hoy existe una colaboración insuficiente entre hospitales y grupos básicos (universidades, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, etc.).

INVESTIGACIÓN EN ESPAÑA

La investigación en España en los últimos años ha sido notable con evidente impacto bibliográfico, representatividad en los foros internacionales y aplicabilidad de algunos de sus resultados. Han sido relevantes las aportaciones en el ámbito diagnóstico y farmacogenómico.

El número de investigadores interesados por la EM ha experimentado, asimismo, un crecimiento sostenido en las dos últimas décadas. En España hay varios grupos bien conocidos que actualmente trabajan en aspectos diversos de la EM: por un lado, grupos de la propia Sociedad Española de Neurología, que han realizado contribuciones significativas en áreas como la epidemiología, la genética, los modelos animales, la inmunología, los criterios radiológicos, los criterios clínicos, la historia natural, la farmacoeconomía y la terapéutica; y por otro, grupos pertenecientes a organismos ajenos a los centros hospitalarios (por ejemplo, centros de investigación o departamentos universitarios), que han llevado a cabo investigaciones en ocasiones relacionadas con grupos neurológicos, fundamentalmente centradas en aspectos inmunológicos y de genética molecular. A fecha 24 de agosto de 2009, desde 1998 hasta la actualidad son 673 las publicaciones relacionadas con la EM registradas en PubMed (fig. 2).

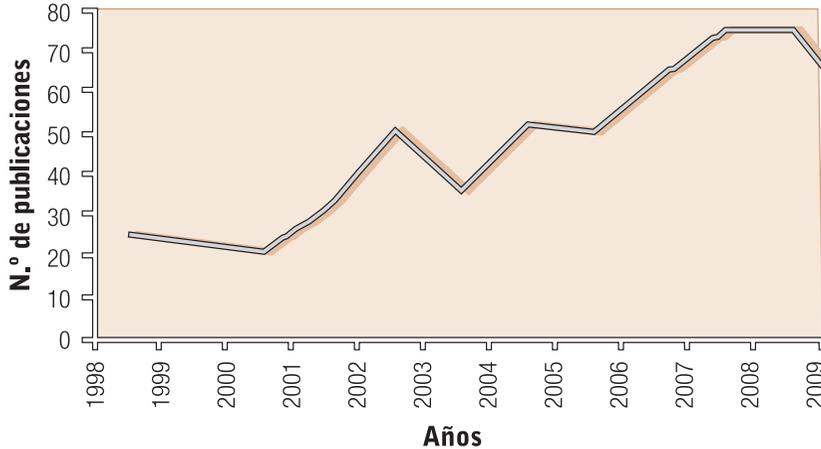


Figura 2. Número de investigaciones publicadas en España desde 1998 hasta la actualidad, según la búsqueda realizada en PubMed a fecha 24 de agosto de 2009.

La Red Española de Esclerosis Múltiple (REEM), financiada por el Instituto Carlos III, agrupa a investigadores clínicos y básicos que trabajan en EM en siete áreas prioritarias con objetivos diferenciados:

- Línea "Neuroinmunología": conocer los mecanismos de inflamación en diversos modelos animales como la EAE o la encefalitis por virus de Theiler o modelos *in vitro*.
- Línea "Neurodegeneración y regeneración": identificar las moléculas producidas durante la inflamación que causan la degeneración de los axones, así como conocer las vías que producen la degeneración de dichos axones.
- Línea "Genómica y biología de sistemas": conocer las bases genéticas de la susceptibilidad para la EM y aplicar las nuevas herramientas de investigación como son las ómicas, la bioinformática y la biología de sistemas para mejorar nuestra comprensión de la etiopatogenia de la EM.
- Línea "Virus": identificar los mecanismos mediante los cuales las infecciones, especialmente las víricas, provocan autoinmunidad y EM.
- Línea "Biomarcadores": reconocer y validar biomarcadores para la EM que permitan predecir la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

- Línea “Marcadores clínicos y de imagen”: identificar marcadores clínicos y de imagen que permitan monitorizar a los pacientes, y predecir el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento inmunomodulador.
- Línea “Nuevas terapias”.

La REEM debe desarrollarse aún más, incluir más investigadores clínicos y básicos, y facilitar la obtención de muestras, la formación de sus miembros y la incorporación de grupos a proyectos nacionales e internacionales.

Además de la REEM, existen otros grupos, algunos integrados en ella, que están investigando diversos aspectos de la EM, como: los mecanismos de generación de daño neurológico autoinmune y nuevas dianas terapéuticas en EAE; la asociación genética en la EM; el valor pronóstico de las bandas oligoclonales de IgG e IgM; la aplicación de la RM con técnicas convencionales para conseguir un método diagnóstico más sencillo y determinar la evolución de la patología; la implementación de la tomografía de coherencia óptica para diagnosticar el daño axonal; el tratamiento con células madres; la valoración del diagnóstico y la evolución de la neuromielitis óptica; la identificación de otros agentes en la patogenia de la enfermedad (virus, células dendríticas, etc.), entre otros.

CONSENSO SOBRE ÁREAS DE INVESTIGACIÓN ESTRATÉGICA: ANÁLISIS DE PRIORIDADES POR EL GRUPO DE EXPERTOS

En las siguientes tablas se muestran las áreas de investigación sobre las que se alcanzó un consenso suficiente en el criterio del grupo de *Enfermedades desmielinizantes* según las condiciones descritas en el apartado metodológico (porcentaje de panelistas situados fuera de la región de 3 puntos, que incluye la mediana del grupo 1-3, 4-6, 7-9).

La tabla VI recoge, para cada ítem, el posicionamiento de la opinión grupal (alta, media y baja prioridad) según la localización de la mediana de las puntuaciones. El valor promedio de dichas puntuaciones permite establecer una clasificación entre los ítems de cada bloque.

La tabla VII recoge las 10 áreas de mayor prioridad investigadora para el grupo de *Enfermedades desmielinizantes* tratadas conjuntamente (con independencia del bloque conceptual al que pertenezcan).



Además, en el anexo IV se pueden consultar todas las áreas de investigación debatidas por el grupo, incluyendo aquéllas en las que no se alcanzó un consenso suficiente (por manifiesta disparidad de criterio entre los miembros del grupo).

Tabla VI. Grado de prioridad establecida por consenso experto para cada una de las áreas de investigación evaluadas

Organización de la investigación		Mediana	Media
	1. Actividad investigadora profesionalizada en unidades de EM	8,38	7,96
	2. Creación de grupos coordinados multidisciplinares y multicéntricos de investigación etiopatogénica que tengan acceso a grandes series de pacientes	7,63	7,54
Etiopatogenia		Mediana	Media
	3. Factores patogénicos inmunológicos e identificación de posibles dianas terapéuticas	7,00	7,33
	4. Mecanismos de generación de daño estructural e identificación de posibles dianas terapéuticas relacionadas con la progresión crónica	7,00	6,96
	5. Patogenia de la neurodegeneración en la EM. Excitotoxicidad	6,88	6,83
	6. Factores patogénicos genético-moleculares e identificación de posibles dianas terapéuticas	6,38	6,43
	7. Identificación de marcadores biológicos de actividad	5,25	5,29
Diagnóstico/pronóstico		Mediana	Media
	8. Evaluación de marcadores pronósticos y evolutivos de la enfermedad	7,25	7,13
	9. LCR como herramienta diagnóstica/pronóstica	7,00	7,04
	10. Mejora de la utilidad diagnóstica/pronóstica de la RM	7,00	6,55
	11. Desarrollo y evaluación de chips pronósticos	6,75	6,42
Tratamiento		Mediana	Media
	12. Individualización terapéutica de pacientes según marcadores pronósticos o genéticos (farmacogenética)	6,63	6,38



8. Mecanismos de generación de daño estructural e identificación de posibles dianas terapéuticas relacionadas con la progresión crónica	7,00	6,96
9. Mejora de la utilidad diagnóstica/pronóstica de la RM	7,00	6,55
10. Patogenia de la neurodegeneración en la EM. Excitotoxicidad	6,88	6,83

Abreviaturas: ADN, ácido desoxirribonucleico; ARN, ácido ribonucleico; EM, esclerosis múltiple; LCR, líquido cefalorraquídeo; RM, resonancia magnética.

III. 4. EPILEPSIA

Grupo de Epilepsia

Coordinador

José María Serratosa Fernández

Resto de miembros

Antonio Gil-Nagel, Mar Carreño Martínez, Carlos Casas Fernández, Irene García Morales, Juan Gómez Alonso, Juan Carlos Sánchez Álvarez, Vicente Villanueva Haba

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es un trastorno neurológico crónico frecuente que tiene un importante impacto en la vida de muchas personas. Se caracteriza por la presencia de crisis epilépticas, casi siempre recurrentes, causadas por descargas neuronales anómalas e hipersíncronas. La nueva definición de epilepsia exige que exista una predisposición mantenida a generar crisis epilépticas, excluyendo de esta manera las crisis agudas secundarias a otros procesos. Además de las crisis epilépticas, la epilepsia conlleva una serie de problemas cognitivos, psicológicos y sociales.

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes. Su prevalencia se sitúa en el 0,5-1% en función de factores ambientales (presencia de infecciones del SNC como la cisticercosis o la malaria) que pueden ser prevalentes en algunas áreas geográficas del planeta. Así, se calcula que padecen una forma de epilepsia aproximadamente 300.000 personas en España, unos 6 millones en Europa y unos 50 millones a escala global. La incidencia anual es de 30-50 casos nuevos por cada 100.000 habitantes al año. Ésta presenta picos en la infancia/adolescencia y en la edad avanzada. La frecuencia de la epilepsia implica no sólo un importante problema sanitario sino también problemas relacionados con la educación, el empleo, la movilidad y las relaciones personales de los afectados. La tasa de mortalidad de los pacientes con epilepsia es también mayor a la de la población general y son relativamente frecuentes los accidentes, la muerte súbita y los suicidios.

Debido al carácter de trastorno crónico, la epilepsia requiere la inversión de una importante cantidad de recursos económicos. Entre los costes se encuentran los de la atención sanitaria, los de los fármacos antiepilépticos, los directos no médicos y los indirectos (pérdida de horas de trabajo, ayudas sociales y otros tipos de ayudas). Se ha calculado que el coste de cada paciente con epilepsia en Europa es de 2.000-11.500 euros y que el coste total del problema sanitario en Europa es de unos 15.500 millones de euros.

Bajo el término “epilepsia” se engloban un gran número de síndromes y enfermedades que se definen por una edad de inicio, unos tipos de crisis, ciertos patrones



electroencefalográficos y una etiología que puede ser estructural, metabólica o genética. En algunos pacientes la etiología sigue sin conocerse con los métodos disponibles actualmente. El pronóstico de cada persona afectada con epilepsia varía de forma considerable según el tipo de epilepsia, la respuesta a los fármacos y la presencia de afectación cognitiva o comorbilidades.

Aunque disponemos de unos 20 fármacos antiepilépticos y de otros tratamientos más selectivos como la cirugía o la estimulación cerebral, un porcentaje considerable de pacientes (20-30%) no están controlados y continúan teniendo crisis epilépticas. Los agentes antiepilépticos actuales simplemente las suprimen o previenen. Aún no existen fármacos que prevengan el desarrollo de la epilepsia o que modifiquen el curso de la enfermedad.

SITUACIÓN ACTUAL

En los últimos 5 años se han producido importantes avances en el conocimiento de la fisiopatología de la epilepsia, en los métodos diagnósticos y en el tratamiento. Las áreas de investigación en epilepsia en las que los avances han sido más relevantes son la genética, la neuroimagen y el tratamiento farmacológico.

Genética

Las investigaciones en el área de la genética de las epilepsias han supuesto un avance de gran relevancia para el conocimiento de los mecanismos básicos implicados en las epilepsias genéticas. Se estima que el 50% de las epilepsias tienen una etiología genética. Las formas familiares de epilepsia genética son poco frecuentes y se asocian a genes de alta penetrancia, mientras que las formas comunes, generalmente esporádicas o con escaso componente familiar, son poligénicas. También se han descrito genes que al mutar *de novo* dan lugar a casos esporádicos con formas raras pero casi siempre graves de epilepsia. La mayoría de los genes que se han asociado a síndromes epilépticos genéticos codifican proteínas que forman parte de la estructura de los canales iónicos. Se han descrito mutaciones en genes de subunidades de canales dependientes de voltaje y de la acción de un neurotransmisor. Entre los canales iónicos implicados destacan los canales de sodio, de potasio y de calcio, y los receptores de acetilcolina y ácido gammaminobutírico (GABA).

Neuroimagen

El gran desarrollo de las técnicas de neuroimagen mediante RM, PET, SPECT y MEG ha permitido profundizar en el conocimiento de las causas de la epilepsia en un número importante de pacientes resistentes a fármacos antiepilépticos. Mediante estas técnicas –fundamentalmente mediante la RM cerebral– se ha caracterizado el papel de las malformaciones del desarrollo cortical como causa estructural de epilepsia resistente a fármacos. Estas técnicas también permiten estudiar la función de las diferentes áreas cerebrales, por lo que resultan de gran relevancia en la evaluación de pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico de la epilepsia. La combinación de dos técnicas de neuroimagen en un estudio ha dado lugar a pruebas que resultan de gran utilidad práctica o de gran valor en la investigación. La combinación de la SPECT crítico con la RM ha dado lugar a la técnica conocida como “SISCOM” (del inglés *subtraction ictal SPECT co-registered to MRI*), y la fusión de las imágenes de PET con la RM, a la PET-RM. También es posible fusionar la RM con la MEG, así como realizar registros simultáneos de electroencefalografía (EEG) y RM funcional que pueden ser críticos e intercríticos.

Tratamiento farmacológico

En los últimos años también se ha avanzado de forma significativa en la farmacología de los fármacos antiepilépticos. Se han descubierto nuevos fármacos que se encuentran en diversos estadios de desarrollo y que están dando lugar a un mejor control de los pacientes con epilepsia. Algunos fármacos comercializados recientemente tienen indicaciones precisas y son especialmente útiles para tratar formas raras pero graves de epilepsia –a lo que ha ayudado la clasificación de algunos síndromes como el de Lennox-Gastaut y el de Dravet como raros o huérfanos–. A pesar de los grandes avances recientes, todavía el 25-30% de los pacientes son resistentes a la terapia con fármacos antiepilépticos, lo cual aumenta el interés por la investigación de los mecanismos implicados en la resistencia a los fármacos. Tampoco se han desarrollado todavía agentes antiepilépticos con efecto antiepileptógeno y neuroprotector, por lo que es necesario encontrar nuevas dianas de actuación.

En las dos últimas décadas la cirugía de la epilepsia se ha establecido como un tratamiento de gran eficacia para pacientes resistentes a los fármacos y se han adoptado procedimientos normalizados aceptados por la mayoría de las unidades de epilepsia a escala global. A ello han contribuido los avances en el conocimiento de la semiología de las crisis epilépticas, que se ha caracterizado durante la monitorización intensiva con registros mediante video-EEG. El análisis en detalle de las sensaciones y del comportamiento durante las crisis, así como la identificación de patro-



nes electroencefalográficos críticos característicos han dado lugar a la definición de tipos de crisis que se relacionan con la participación de determinadas áreas y redes cerebrales en la generación de crisis. Para los casos no susceptibles de cirugía resectiva se han realizado ensayos clínicos con estimuladores cerebrales profundos y de superficie que muestran una significativa mejoría en los pacientes tratados. La estimulación cerebral es un campo prometedor y alternativo al tratamiento resectivo, especialmente apto para pacientes con lesiones no resecables.

Comorbilidades

La presencia de diferentes comorbilidades como procesos que frecuentemente acompañan a la epilepsia ha quedado demostrada y es objeto de numerosas investigaciones. Entre estos procesos destacan la ansiedad, la depresión, la psicosis, la migraña y las alteraciones cognitivas.

INVESTIGACIÓN EN ESPAÑA

El interés por la epileptología en España se refleja en la importante actividad de divulgación científica del grupo de epilepsia de la Sociedad Española de Neurología, que organiza reuniones científicas periódicas con una asistencia considerable. Como consecuencia de este interés, se han establecido ya numerosas unidades de epilepsia por toda la geografía nacional. Estas unidades son –y así es en la mayoría de los países de nuestro entorno– la base para el desarrollo de grupos de investigación que puedan consolidarse en el futuro.

En España existen grupos de investigación liderados por neurólogos que trabajan en las áreas de la neuroimagen, de algunos aspectos clínicos de la epilepsia como la calidad de vida o la semiología de las crisis de epilepsia, de la farmacología (eficacia y efectos adversos), de las nuevas técnicas de tratamiento como la cirugía con bisturí de rayos gamma (*gamma knife*) y de la genética de las epilepsias. Estos grupos trabajan fundamentalmente en investigación clínica, siendo muy pocos los que son liderados por neurólogos que realicen o tengan conexión con la investigación básica. Las lagunas más llamativas se encuentran en el campo de la neurobiología de la ictogénesis de las crisis epilépticas y en el desarrollo de tecnologías diagnósticas o terapéuticas avanzadas, ámbitos en los que no se dispone de grupos, instituciones o empresas que ocupen una posición de liderazgo a escala mundial.

CONSENSO SOBRE ÁREAS DE INVESTIGACIÓN ESTRATÉGICA: ANÁLISIS DE PRIORIDADES POR EL GRUPO DE EXPERTOS

En las siguientes tablas se muestran las áreas de investigación sobre las que se alcanzó un consenso suficiente en el criterio del grupo de *Epilepsia* según las condiciones descritas en el apartado metodológico (porcentaje de panelistas situados fuera de la región de 3 puntos, que incluye la mediana del grupo 1-3, 4-6, 7-9).

La tabla VIII recoge, para cada ítem, el posicionamiento de la opinión grupal (alta, media y baja prioridad) según la localización de la mediana de las puntuaciones. El valor promedio de dichas puntuaciones permite establecer una clasificación entre los ítems de cada bloque.

La tabla IX recoge las 10 áreas de mayor prioridad investigadora para el grupo de *Epilepsia* conjuntamente (con independencia del bloque conceptual al que pertenezcan).

Además, en el anexo V se pueden consultar todas las áreas de investigación debatidas por el grupo, incluyendo aquéllas en las que no se alcanzó un consenso suficiente (por manifiesta disparidad de criterio entre los miembros del grupo).

Tabla VIII. Grado de prioridad establecida por consenso experto para cada una de las áreas de investigación evaluadas

Organización	Mediana	Media
1. Potenciación y dotación de las unidades clínicas de epilepsia en los servicios de Neurología para el diagnóstico y el tratamiento de la epilepsia. Potenciación de la participación en ensayos clínicos	6,88	6,84
Epidemiología	Mediana	Media
2. Promoción de estudios y registros multicéntricos sobre epilepsia en España con especial interés en síndromes epilépticos poco frecuentes	6,75	6,95
Epileptogénesis	Mediana	Media
3. Evaluación del impacto de las pruebas genéticas en la práctica clínica	7,00	6,59



	4. Genética de la epilepsia: identificación de nuevos genes y familias afectas	6,75	7,09		
	5. Neuropatología y biología molecular de redes neuronales implicadas en la epileptogénesis	5,50	5,7		
Diagnóstico		Mediana	Media		
	6. Utilidad de nuevas técnicas de neuroimagen estructural y funcional (RM funcional, SPECT, PET, MEG) en la detección de zonas epileptógenas y en la predicción de posibles déficits en pacientes con epilepsia refractaria	86,50	6,38		
Comorbilidad		Mediana	Media		
	7. Impacto de los nuevos fármacos antiepilépticos sobre la patología psiquiátrica, sobre las funciones cognitivas y el comportamiento	7,00	6,94		
Tratamiento		Mediana	Media		
	8. Estudios sobre el diagnóstico y el tratamiento de la epilepsia en urgencias	7,30	7,16		
	9. Estudio de trastornos inmunológicos implicados en la epilepsia	7,00	6,84		
	10. Estudio de las epilepsias de la infancia y del desarrollo cerebral	6,75	6,53		
	Prioridad alta		Prioridad media		Prioridad baja

Abreviaturas: RM, resonancia magnética; MEG, magnetoencefalograma; PET, tomografía por emisión de positrones; SPECT, tomografía computarizada por emisión de fotón simple.

Tabla IX. Clasificación de las 10 primeras áreas prioritarias de investigación en el grupo de Epilepsia

	Mediana	Media
1. Estudios sobre el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en urgencias	7,30	7,16
2. Impacto de los nuevos fármacos antiepilépticos sobre la patología psiquiátrica, las funciones cognitivas y el comportamiento	7,00	6,94
3. Estudio de trastornos inmunológicos implicados en la epilepsia	7,00	6,84

4. Evaluación del impacto de las pruebas genéticas en la práctica clínica	7,00	6,59
5. Potenciación y dotación de las unidades clínicas de epilepsia en los servicios de Neurología para el diagnóstico y el tratamiento de la epilepsia. Potenciación de la participación en ensayos clínicos	6,88	6,84
6. Genética de la epilepsia: identificación de nuevos genes y familias afectas	6,75	7,09
7. Promoción de estudios y registros multicéntricos sobre epilepsia en España con especial interés en síndromes epilépticos poco frecuentes	6,75	6,95
8. Estudio de las epilepsias de la infancia y del desarrollo cerebral	6,75	6,53
9. Utilidad de nuevas técnicas de neuroimagen estructural y funcional (RM funcional, SPECT, PET, MEG) en la detección de zonas epileptógenas y en la predicción de posibles déficits en pacientes con epilepsia refractaria	6,50	6,38
10. Neuropatología y biología molecular de redes neuronales implicadas en la epileptogénesis	5,50	5,78

BIBLIOGRAFÍA

- Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen H-U, Olesen J. Costs of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol.* 2005; 12(Suppl 1): 1-17.
- EUCARE. European White Paper on Epilepsy. *Epilepsia.* 2003; 44(Suppl 6): 1-88.
- Pugliatti M, Beghi E, Forsgren L, Ekman M, Sobocki P. Estimating the cost of epilepsy in Europe: a review with economic modeling. *Epilepsia.* 2007; 48: 2224-33.

III. 5 NEUROLOGÍA DE LA CONDUCTA Y DEMENCIAS

Grupo de Neurología de la conducta y demencias

Coordinador
José Luis Molinuevo Guix

Resto de miembros

Carmen Antúnez Almagro, Marcelo Berthier Torres, Mercè Boada Rovira, Teodoro del Ser Quijano, Ana Frank García, Albert Lleó Bisa, Javier Olazarán Rodríguez

INTRODUCCIÓN Y CONCEPTO

El cerebro es un órgano sumamente complejo que está involucrado en todas las funciones y actividades del organismo, pero su especificidad es máxima en el control de la conducta y de la actividad cognitiva. La investigación de los trastornos de estas funciones, tanto básica como aplicada, implica la interacción de un amplio abanico de disciplinas. Todas ellas han de interactuar, superando sus fronteras tradicionales, para explorar los sustratos neuronales sobre los que se asienta la conducta humana normal y anormal, y de este modo obtener resultados clínicamente significativos. No obstante, la Neurología clínica tiene un papel central y relevante, ya que es la responsable de identificar y clasificar las entidades y los problemas clínicos, definir su mejor abordaje y probar los mejores métodos de tratamiento práctico. La Neurología de la conducta es una subdisciplina de la Neurología que se ocupa del estudio y del tratamiento de las enfermedades cerebrales que producen alteraciones del comportamiento, del estado de ánimo o del funcionamiento cognitivo del individuo.

El número de enfermedades cerebrales que producen trastornos de conducta o deterioro cognitivo es muy extenso, por lo que este campo de investigación es muy amplio. La frecuencia global de estos trastornos en la población es difícil de establecer porque las fronteras entre los que son debidos a causas neurológicas y los dependientes de causas funcionales y desajustes sociales no son claras muchas veces. No obstante, cabe estimar que entre el 1% y el 5% de la población general sufre algún trastorno neurológico de la conducta o demencia. Por otro lado, el envejecimiento de la población está produciendo un aumento creciente de los procesos degenerativos y otros trastornos neurológicos crónicos que perturban el rendimiento cognitivo y la conducta. La prevalencia de la demencia crece de forma exponencial desde el 1% a partir de los 60-65 años hasta superar el 30-35% en los mayores de 80 años. En ese sentido, la enfermedad de Alzheimer (EA) constituye la demencia más frecuente en nuestro entorno. En España se calcula que existen unos 600.000 pacientes con EA y se prevé que su número aumente en los próximos años. La enorme problemática sociosanitaria ha impulsado diversos esfuerzos por parte de algunos Gobiernos (por ejemplo, el de Francia) y de la Unión Europea para fomentar la investigación sobre la EA.

SITUACIÓN ACTUAL

En los últimos años, se han producido importantes avances en el conocimiento de las vías metabólicas implicadas en el depósito cerebral de los principales marcadores histopatológicos de la EA, a saber, el material amiloide y los ovillos neurofibrilares. Los avances más sólidos y posiblemente los más relevantes tienen que ver con el establecimiento de las distintas vías enzimáticas de procesamiento de la proteína precursora del amiloide (alfa-secretasa o vía no amiloidogénica y beta-secretasa o vía amiloidogénica), así como de los mecanismos bioquímicos de hiperfosforilación de la proteína tan, que dan lugar a la formación de ovillos neurofibrilares.

Otro importante campo de avance ha sido el del diagnóstico precoz de la EA. Se han establecido marcadores neuropsicológicos (test de aprendizaje verbal con administración de pistas semánticas durante la fase de codificación y recuperación) y bioquímicos (péptido amiloide y proteína tan en LCR) y de neuroimagen (RM y PET), que ayudan a detectar la EA en la fase de deterioro cognitivo ligero, es decir, antes de que las alteraciones cognitivas interfieran en las actividades habituales.

Así como es obligado reconocer los avances en el diagnóstico temprano de la EA, debe admitirse la necesidad de que estos avances alcancen otras situaciones menos típicas, especialmente otras enfermedades neurodegenerativas (demencia con cuerpos de Lewy [DCL], degeneración lobular frontotemporal, etc.) y enfermedades neurodegenerativas (EA u otras) en presencia de comorbilidad (pacientes con enfermedades previas del SNC, con enfermedades psiquiátricas, con enfermedades médicas no bien controladas, polimedicados, etc.).

De forma resumida, los principales avances a destacar en los últimos 5 años son:

- Desarrollo de trazadores para PET para la detección de depósitos amiloides y de otros agregados proteicos en el cerebro humano *in vivo* (compuesto de Pittsburg [PIB], FDDNP, etc.).
- Conocimiento del estado de biomarcadores (atrofia hipocampal o córtex entorrinal mediante RM volumétrica, genotipo APOE o Ab42 y fosfotau en LCR) en estadios precoces de la EA, incluso antes del desarrollo de demencia (fase prodrómica de la EA).
- Conocimiento de los genes y depósitos anormales en diferentes subtipos de demencia frontotemporal (progranulinas, TDP43, FUS).



- Conocimiento más detallado de los correlatos bioquímicos en la DCL (micro-agregados y pérdida espinas sinápticas).
- Aplicación de las primeras estrategias antiamiloide en humanos con EA (inmunización activa y pasiva, inhibición de gamma-secretasa).

INVESTIGACIÓN EN ESPAÑA

En nuestro país la mayor parte de la investigación clínica en demencias se centra en neuropsicología o proyectos clínicos descriptivos, con un gran déficit en proyectos clínicos ambiciosos o traslacionales. Esta situación puede explicarse por la falta de tiempo dedicado por los médicos a la investigación, por la escasa formación en investigación clínica y por la enorme presión asistencial en los centros hospitalarios o dedicados a la asistencia en demencias en nuestro país.

La mayoría de aportaciones con proyección internacional corresponden a investigaciones realizadas por grupos básicos sin un carácter traslacional.

En cuanto a estudios clínicos, aunque escasos, se han realizado proyectos de calidad en campos como la genética, neuroimagen o neuropatología.

La investigación clínica en el campo de la Neurología de la conducta y de las demencias en España viene presentando desde hace años un retraso importante en comparación con otros países desarrollados. Este retraso no es debido a la carencia o falta de preparación de los neurólogos clínicos sino, fundamentalmente, a las limitaciones de las estructuras institucionales y asistenciales necesarias para sustentar dicha investigación.

Estas estructuras, que se han desarrollado y han probado su eficacia en otros países durante las últimas tres décadas, son todavía embrionarias en España. Las unidades clínicas de demencias, los bancos de cerebros, los estudios clinicopatológicos de cohortes o poblacionales, los proyectos de neuroimagen anatómica y funcional, y los centros multidisciplinarios básicos y clínicos están todavía esbozándose en España. Por ello muchos de los proyectos de investigación clínica tienen una proyección limitada y su trascendencia práctica se disuelve en poco tiempo.

En consecuencia, como paso previo para definir las prioridades en investigación en España, es necesario crear una infraestructura básica que permita el desarrollo de la misma.

PROPUESTA DE PRIORIDADES EN INVESTIGACIÓN

Necesidades estructurales necesarias para fomentar la investigación en demencias en España

Debe contemplarse la implementación o consolidación de una serie de infraestructuras institucionales de probada eficacia y rendimiento. Entre ellas cabe destacar:

- Las unidades clínicas multidisciplinares de demencias, con dotación humana y estructural, cuyo ámbito de acción, además de la asistencia, incluya la investigación clínica aplicada.
- Los bancos de cerebros de ámbito regional o nacional.
- La creación de uno o más centros nacionales capaces de aunar la investigación básica y clínica, así como de soportar proyectos de largo alcance y retorno.

Líneas prioritarias para fomentar la investigación

Las líneas prioritarias de investigación se podrían agrupar en varios grandes grupos, cada uno de los cuales podría englobar diferentes proyectos e incluirían estudios con diferentes metodologías. A continuación se detallan las líneas de investigación con ejemplos de temas de estudio a realizar sin especificar las metodologías a aplicar:

- *Prevención del deterioro cognitivo y la demencia:*
 - Estudio de la influencia de condiciones y estilos de vida de la población adulta joven (condiciones, estilos de vida, genética, comorbilidad, etc.) en el desarrollo del deterioro cognitivo tardío.
 - Búsqueda y evaluación de nuevas dianas y tratamientos de profilaxis primaria de la EA.
- *Diagnóstico precoz de las enfermedades que generan deterioro cognitivo y demencia:*
 - Desarrollo y evaluación de marcadores de diagnóstico precoz (neuropsicológicos, bioquímicos, genéticos y de neuroimagen) de la EA y otras enfermedades neurodegenerativas.
 - Evaluación de la evolución del paciente con deterioro cognitivo en fases prodrómicas de la enfermedad con diferentes herramientas o marcadores subrogados (clínicas, neuropsicológicas, neurorradiológicas y de laboratorio).
- *Tratamiento de las enfermedades que generan demencia:*



- Búsqueda y evaluación de nuevas dianas y tratamientos farmacológicos en la EA.
- Diseño y evaluación de terapias no farmacológicas en el paciente con demencia (musicoterapia, estimulación cognitiva, manejo conductual, etc.).
- *Creación de un proyecto nacional de caracterización longitudinal de pacientes con diferentes tipos de demencia similar al creado en otros países (ADNI, EU-ADNI, etc.).* Este proyecto debería tener asociados diversos subproyectos (biomarcadores [genética, plasma, orina y LCR], neuroimagen [estructural y funcional], etc.) accesibles a diferentes grupos para la realización de subestudios anidados. La financiación de este tipo de estudios, al igual que ocurre en otros países, requiere de múltiples fuentes de investigación (pública, privada, etc.) que no queda cubierta por los proyectos actuales del Plan Nacional de I+D+i.
- *Creación de un programa pregraduado y posgraduado con formación específica en investigación clínica e investigación traslacional* (similar al MD PhD existente en otros países).
- *Creación de equipos multidisciplinarios de investigadores clínicos y básicos en los hospitales.* Los objetivos son estimular la formación traslacional por parte de los médicos ("El médico debe acostumbrarse a pasar una parte de su tiempo en el laboratorio"), y establecer y consolidar la figura del neurólogo dedicado a investigación básica con dedicación compartida entre asistencia e investigación.
- *Establecimiento de una red real de colaboraciones entre los grupos de investigación dedicados a demencias para definir alianzas y salir del individualismo.* Queda reflejado en la literatura científica que los trabajos tienden cada vez más a ser fruto de la colaboración entre muchos grupos (a veces más de 20) con el fin de aumentar la muestra o la eficiencia de la investigación altamente especializada hoy en día.

CONSENSO SOBRE ÁREAS DE INVESTIGACIÓN ESTRATÉGICA: ANÁLISIS DE PRIORIDADES POR EL GRUPO DE EXPERTOS

En las siguientes tablas se muestran las áreas de investigación sobre las que se alcanzó un consenso suficiente en el criterio del grupo de *Neurología de la conducta y demencias* según las condiciones descritas en el apartado metodológico (porcentaje de panelistas situados fuera de la región de 3 puntos, que incluye la mediana del grupo 1-3, 4-6, 7-9).

La tabla X recoge, para cada ítem, el posicionamiento de la opinión grupal (alta, media y baja prioridad) según la localización de la mediana de las puntuaciones. El valor promedio de dichas puntuaciones permite establecer una clasificación entre los ítems de cada bloque.

La tabla XI recoge las 10 áreas de mayor prioridad investigadora para el grupo de *Neurología de la conducta y demencias* tratadas conjuntamente (con independencia del bloque conceptual al que pertenezcan).

Además, en el anexo VI se pueden consultar todas las áreas de investigación debatidas por el grupo, incluyendo aquéllas en las que no se alcanzó un consenso suficiente (por manifiesta disparidad de criterio entre los miembros del grupo).

Tabla X. Grado de prioridad establecida por consenso experto para cada una de las áreas de investigación evaluadas

Prevención/epidemiología		Mediana	Media
	1. Influencia de condiciones y estilo de vida de la población adulta joven (condiciones, estilos de vida, genética, comorbilidad, etc.) en el desarrollo del deterioro cognitivo tardío	7,50	7,60
	2. Influencia de condiciones y estilos de vida tempranos (infancia/adolescencia) en el desarrollo del deterioro cognitivo tardío	6,25	6,45
Diagnóstico		Mediana	Media
	3. Evaluación de la eficiencia de las herramientas diagnósticas (clínicas, neuropsicológicas, neurorradiológicas y de laboratorio) para el estudio rutinario homogéneo del paciente con deterioro cognitivo	8,00	8,00
Terapéutica		Mediana	Media
	4. Diseño y evaluación de terapias no farmacológicas en el paciente con demencia (musicoterapia, estimulación cognitiva, manejo conductual, etc.)	8,00	8,00
	5. Efectividad del tratamiento de los factores de riesgo vascular sobre el deterioro cognitivo	8,00	7,80



	6. Plasticidad neuronal y tratamientos regenerativos en las demencias degenerativas	6,75	6,85
Etiopatogenia/fisiopatología		Mediana	Media
	7. Influencia de los factores de riesgo vascular y de la enfermedad cerebrovascular en el deterioro cognitivo	8,00	8,20
	8. Patología inflamatoria y sistémica, y EA	5,75	5,95
Aspectos clínico-sociales		Mediana	Media
	9. Diseño y evaluación de intervenciones no farmacológicas en el cuidador del paciente con demencia (educación y apoyo al cuidador, etc.)	8,00	8,00
	10. Cuidados en la demencia avanzada y al final de vida	7,00	7,00
	11. Diseño y evaluación de programas de educación de cuidadores profesionales (por ejemplo, auxiliares)	6,75	6,83
	12. Investigación de pertinencia, métodos e impacto de la educación sanitaria relacionada con demencias en la población general, incluida la infantil	5,50	5,05
Necesidades estructurales		Mediana	Media
	13. Creación de una red de unidades de Neurología acreditadas para la realización de EECC en deterioro cognitivo	7,00	6,78
	14. Registro nacional de EA, demencia frontotemporal y otras enfermedades degenerativas genéticamente determinadas	6,38	6,42
	15. Fomentar el desarrollo de biobancos para investigación (sangre, cerebros, etc.)	5,88	5,92
	16. Creación de una cohorte nacional mayor de 65 años cognitivamente sana para evaluar posibles factores de riesgo como hábitos de vida, factores de riesgo vascular, escolarización, etc.	4,88	4,92



Prioridad alta



Prioridad media



Prioridad baja

Abreviaturas: EA, enfermedad de Alzheimer; EECC, estudios de cohortes.

Tabla XI. Clasificación de las 10 primeras áreas prioritarias de investigación en el grupo de *Neurología de la conducta y demencias*

	Mediana	Media
1. Influencia de los factores de riesgo vascular y de la enfermedad cerebrovascular en el deterioro cognitivo	8,00	8,20
2. Evaluación de la eficiencia de las herramientas diagnósticas (clínicas, neuropsicológicas, neurorradiológicas y de laboratorio) para el estudio rutinario homogéneo del paciente con deterioro cognitivo	8,00	8,00
3. Diseño y evaluación de terapias no farmacológicas en el paciente con demencia (musicoterapia, estimulación cognitiva, manejo conductual, etc.)	8,00	8,00
4. Diseño y evaluación de intervenciones no farmacológicas en el cuidador del paciente con demencia (educación y apoyo al cuidador, etc.)	8,00	8,00
5. Efectividad del tratamiento de los factores de riesgo vascular sobre el deterioro cognitivo	8,00	7,80
6. Influencia de condiciones y estilo de vida de la población adulta joven (condiciones, estilos de vida, genética, comorbilidad, etc.) en el desarrollo del deterioro cognitivo tardío	7,50	7,60
7. Cuidados en la demencia avanzada y al final de vida	7,00	7,00
8. Creación de una red de unidades de Neurología acreditadas para la realización de EECC en deterioro cognitivo	7,00	6,78
9. Plasticidad neuronal y tratamientos regenerativos en las demencias degenerativas	6,75	6,85
10. Diseño y evaluación de programas de educación de cuidadores profesionales (por ejemplo, auxiliares)	6,75	6,83

Abreviatura: EECC, estudios de cohortes.

BIBLIOGRAFÍA

- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 734-46.
- Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Sczufca M, et al.; Alzheimer's Disease International. Global prevalence of dementia: a delphi consensus study. *Lancet.* 2005; 366(9503): 2112-7.
- Luque FA, Jaffe SL. The molecular and cellular pathogenesis of dementia of the Alzheimer's type an overview. *Int Rev Neurobiol.* 2009; 84: 151-65.

III. 6 TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Grupo de Trastornos del movimiento

Coordinador
Gurutz Linazasoro Cristóbal

Resto de miembros

Pedro García-Ruiz Espiga, Francisco Grandas Pérez, Jaime Kulisevsky Bojarski,
Rosario Luquín Piudo, Adolfo Mínguez Castellanos, Pablo Mir Rivera,
José Obeso Inchausti

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) se engloba dentro de los llamados “trastornos del movimiento”. Éstos afectan aproximadamente a un tercio de los pacientes con enfermedades neurológicas, lo que supone un enorme impacto y sobrecarga para sus familiares. El temblor esencial (TE) y los tics son las discinesias más frecuentes; otras, aunque no tan habituales, son muy invalidantes. Los trastornos neurológicos de la marcha suponen la principal causa de alteración de la locomoción en ancianos y una fuente muy importante de morbilidad.

La EP afecta al 2% de las personas mayores de 65 años y en el 15% de los casos comienza antes de los 40 años de edad. Su incidencia es de 20 casos nuevos por cada 100.000 habitantes/año, cifra que se estima se duplique en 20 años y sea tres veces mayor en el año 2050. El coste de la EP en Europa se acerca a los 11 billones de euros anuales.

SITUACIÓN ACTUAL

La etiología de la EP es desconocida. Existen influencias genéticas y ambientales. Se han identificado 11 genes relacionados con formas familiares (y, en mucha menor medida, esporádicas) de EP. La expresión fenotípica de estas formas genéticas y su patología es muy variada. Las influencias ambientales no están totalmente definidas. La exposición a pesticidas parece un factor importante.

La afectación patológica precede en años a la aparición de los primeros síntomas motores parkinsonianos, que no emergen hasta que se han perdido cerca del 50% de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra *pars compacta* (SNpc). Hasta entonces pueden aparecer otros síntomas como hiposmia, depresión, trastorno de conducta en fase REM (del inglés *rapid eye movement*) o estreñimiento, que constituyen la denominada “fase premotora”.

En la EP existe un acúmulo de proteínas anómalas en el interior de las neuronas dopaminérgicas (y otras) debido a un estrés proteolítico y oxidativo. La EP es un proceso patológico multisistémico y progresivo según un patrón desconocido.

La degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc condiciona un déficit de dopamina en el estriado (sobre todo el putamen). Esto origina una anomalía en la actividad de las neuronas del núcleo subtalámico (NST) y del globo pálido interno, que es considerada como el marcador neurofisiológico del parkinsonismo.

Los síntomas cardinales de la EP son los de la esfera motora: temblor de reposo, rigidez, bradicinesia y trastorno postural. Sin embargo, existe una plétora de síntomas y signos que pueden resultar en mayor incapacidad, entre los que destacan la depresión, la demencia, los trastornos del habla y de la comunicación, digestivos, genitourinarios, visuales, olfatorios y sensitivos, la disautonomía, las alteraciones del sueño y el dolor. Los síntomas no motores y la edad de inicio de los síntomas condicionan la calidad de vida y el pronóstico.

El diagnóstico de la EP se apoya fundamentalmente en los datos clínicos, ya que no existen marcadores biológicos fiables ni hallazgos de neuroimagen específicos. Faltan estudios prospectivos y longitudinales con confirmación patológica que corroboren el verdadero valor diagnóstico y predictor de cualquier prueba diagnóstica.

No existen tratamientos curativos ni preventivos para la EP. Se dispone de opciones farmacológicas sobre el sistema dopaminérgico y quirúrgicas sobre el NST. Otras terapias a las que se otorga una menor atención son la fisioterapia, la terapia ocupacional, la estimulación cognitiva, la logoterapia, la psicoterapia, etc. El tratamiento farmacológico se ve afectado por una serie de efectos adversos, sobre todo de naturaleza motora y psiquiátrica.

INVESTIGACIÓN EN ESPAÑA

La investigación en trastornos del movimiento está muy bien posicionada en España, y así existen grupos que están liderando la investigación clínica a escala internacional. Además, existen unidades de investigación básica bien conocidas y redes de investigación (por ejemplo, el Centro Investigación Biomédica en Red para



Enfermedades Neurodegenerativas [CIBERNED]) que aglutinan a buena parte de estos centros. Aproximadamente el 4% de los artículos sobre EP son españoles. Por desgracia, la investigación no se contempla en el quehacer diario clínico y no se estimula, y la figura de investigador clínico no existe como tal.

En España se está trabajando en la mayor parte de las áreas de interés en trastornos del movimiento. A continuación se enumeran algunas líneas de investigación destacadas por su calidad y alto interés científico. Algunas de ellas son esfuerzos de colaboración de varios grupos de trabajo.

Etiopatogenia

- Estudios longitudinales: *Estudio Longitudinal de Pacientes con la Enfermedad de Parkinson (ELEP)*, que estudia la evolución de la EP en 300 pacientes en diferentes estadios evolutivos; y *Very Important Parkinson (VIP)*, estudio actualmente paralizado en una cohorte de 400 pacientes *de novo* con evaluación clínica, genética, de neuroimagen y patológica.
- Estudios para la identificación de nuevos genes y correlaciones genotipo-fenotipo.
- Estudios de la fase premotora y búsqueda de biomarcadores.
- Estudios sobre diferentes subtipos de EP: definición y estudio de EP benigna.

Diagnóstico

- Valor de la neuroimagen en el diagnóstico precoz de la EP.
- Valor de la neuroimagen en el diagnóstico diferencial de la EP.

Fisiopatología

- Fisiopatología de la EP: estudios neurofisiológicos con electrodos de estimulación cerebral profunda.
- Fisiopatología de las discinesias inducidas por levodopa: estudios farmacológicos y de neuroimagen.
- Trastorno del control de impulsos: fisiopatología y terapéutica.

Síntomas no motores

- Desarrollo de nuevas escalas.
- Estudio del deterioro cognitivo en la EP: concepto, clínica, escalas y fisiopatología; concepto de “deterioro cognitivo leve” (*mild cognitive impairment*) en la EP.

Tratamiento

- Evaluación de nuevos fármacos.
- Evaluación de nuevas indicaciones de fármacos.
- Evaluación de nuevas dianas quirúrgicas.
- Evaluación de la terapia regenerativa (celular y génica).

Otros síndromes parkinsonianos

- Estudios de genética de la parálisis supranuclear progresiva (PSP).
- Nuevas terapias en la PSP.

PROPUESTA DE PRIORIDADES EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Área de diagnóstico y evolución

Algunas de las necesidades reconocidas en estas áreas son:

- Identificación de marcadores preclínicos en la EP como base para la intervención preclínica temprana.
- Identificación de genes predisponentes para el desarrollo de EP, así como de genes que modulen la forma de presentación y evolución.
- Identificación de biomarcadores clínicos, de imagen, neurofisiológicos o genéticos que predigan la evolución clínica de la enfermedad (desarrollo de demencia, caídas, discinesias, depresión, psicosis, etc.).

Estrategia para satisfacer estas necesidades

El clínico desempeña un papel esencial porque el resultado de estas investigaciones depende de la calidad de la información clínica que se ofrece. Y el clínico es el responsable de proveer información y muestras biológicas (sangre, orina, LCR) a



los investigadores básicos. Esas muestras deben ser obtenidas con el máximo rigor de poblaciones de pacientes o sujetos asintomáticos en riesgo de desarrollar EP de los que se disponga de una información clínica exhaustiva. Para conseguir este objetivo son esenciales las cohortes de pacientes o sujetos asintomáticos en riesgo, a los que se realizará un seguimiento longitudinal con controles clínicos, biológicos y de neuroimagen estandarizados y seriados, y que culminará con el estudio patológico. Los bancos de datos (clínicos, genéticos, biológicos, patológicos y de neuroimagen) creados de esta manera son de enorme valor para la investigación. Los estudios ELEP y VIP pretenden cubrir estos objetivos prioritarios, pero precisan de un apoyo logístico mucho más intenso que el dispuesto hasta el momento. De este tipo de estudios surgirán claves sobre otros aspectos prioritarios de la investigación en EP como el concepto de EP, la existencia de subgrupos clínicos y evolutivos (formas genéticas frente a esporádicas, jóvenes frente a ancianos, mujeres frente a hombres, etc.), patrones de evolución de acuerdo con datos clínicos y de neuroimagen hacia EP u otros síndromes parkinsonianos (PSP, atrofia multisistémica [AMS], degeneración corticobasal [DCB], DCL, etc.) y la identificación de biomarcadores de EP en fase premotora (y sus consideraciones éticas) o de biomarcadores de otros síndromes parkinsonianos. Las cohortes deben incluir un número de pacientes suficiente como para que los resultados tengan poder estadístico. Por último, los productos resultantes pueden ser objeto de patente y comercialización (economía del conocimiento). La tabla XII muestra las cohortes de interés.

El clínico es también esencial en la elaboración de protocolos de estudio neurofisiológicos, neuropsicológicos o de otra índole. Conoce las carencias de conocimiento y sabe qué se debe buscar porque es importante para el conocimiento y la asistencia. Por este motivo, es un elemento crucial en las fases iniciales de un proyecto de investigación. Este tipo de estudios pueden ser transversales. Al final de este documento se adjunta una agenda de investigación completa que puede ser vista como un catálogo de herramientas y posibilidades de investigación (Anexo VII).

Área de terapias

Algunas de las necesidades identificadas en esta área son:

- Investigación farmacogenética para la mejor selección de fármacos según el subgrupo de pacientes.
- Caracterización de los mecanismos que llevan al desarrollo de las discinesias inducidas por levodopa y otras complicaciones relacionadas con la terapia

(por ejemplo, trastorno del control de impulsos) con el objetivo de evitar que aparezcan o mejorarlas.

- Estudio de los mecanismos involucrados en los síntomas no motores y de su tratamiento, en especial sobre síntomas incapacitantes como demencia, congelación (*freezing*) y caídas.
- Búsqueda de nuevas fuentes celulares para la terapia celular en la EP, así como de nuevas alternativas terapéuticas para la EP avanzada (terapia génica, nuevas dianas para la ECP, etc.).
- Desarrollo de ensayos clínicos con fármacos ya comercializados y no soportados por la industria farmacéutica.

Estrategia para satisfacer estas necesidades

Gran parte de la investigación clínica que puede hacerse en este ámbito depende de la industria farmacéutica. El investigador clínico puede ser un mero probador de terapias o convertirse en un actor importante en esta área definiendo los criterios de selección de pacientes, los criterios de eficacia (clínicamente significativo) y la metodología más adecuada para cada investigación. El investigador clínico debería tomar parte activa en el desarrollo de las primeras y últimas fases de los estudios encaminados a conseguir productos basados en nuevas tecnologías.

Nota: La terapia de los síndromes parkinsonianos (PSP, AMS, DCB, DCL, etc.) es totalmente ineficaz. Urge encontrar terapias. Mientras tanto, el investigador clínico podría asumir el papel de iniciar estudios piloto con fármacos disponibles y participar en ensayos clínicos que pudieran surgir (por ejemplo, inhibidores de GSK-3 en PSP).

Necesidades básicas y creación de infraestructuras

Es necesario un cambio de paradigma en la investigación clínica en trastornos del movimiento. Se requiere un mayor peso de la investigación en el currículo y la carrera profesional, así como una mayor capacidad para rotar por otras unidades de investigación. España es muy impermeable al flujo de personal entre centros.

Un tema estratégico de primera importancia es preparar una campaña entre los residentes de Neurología para promover la investigación en neurociencias clínicas, ya que España adolece de la figura del investigador clínico.



Es necesario conseguir más representación de grupos españoles en foros internacionales.

Debería impulsarse la creación de verdaderas redes de estudio que nos permitan ser competitivos a escala internacional. Hasta ahora las redes de investigación que se han creado han sido ficticias y sólo han servido para que crecieran grupos de investigación ya formados, los cuales han seguido realizando la misma labor sin que se haya establecido ningún tipo de colaboración entre grupos. De este modo se favorecería la interacción entre clínicos y básicos, lo cual facilitaría la realización de estudios de investigación con material contenido en diferentes bancos de muestras biológicas.

En los últimos años se han puesto en marcha algunas grandes plataformas en nuestro país con el objetivo de optimizar los recursos y ser utilizadas por diversos grupos de investigación con diferentes proyectos. Estas plataformas sirven sobre todo para desarrollar investigación básica de calidad y como complemento a la investigación clínica. No obstante, la investigación clínica podría verse reforzada y dar un salto cualitativo con la creación de centros de investigación traslacional, que deberían ser dirigidos por investigadores clínicos. Los institutos de investigación adjuntos a los hospitales podrían desempeñar esta labor. Estos centros albergarían grupos que llevarían a cabo una investigación clínica en la frontera con la básica y de carácter disruptivo y vanguardista, como la investigación sobre fisiología cerebral y fisiopatología de la EP, la aplicación clínica de la estimulación magnética transcraneal o la investigación sobre terapias emergentes, como las derivadas de las nanotecnologías, de los sensores o de la robótica.

OTROS TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Los trastornos del movimiento (incluida la EP) suponen aproximadamente un tercio de las enfermedades neurológicas. Esto se traduce en un enorme impacto y sobrecarga para los familiares de los pacientes. El TE y los tics son las discinesias más frecuentes. Otras discinesias no son tan habituales, pero son muy invalidantes. Los avances más destacados en distonía han sido el reconocimiento de nuevas formas genéticas y la aplicación de la estimulación cerebral profunda en las formas generalizadas. En peor situación se encuentra la enfermedad de Huntington (EH), para la que no se dispone de tratamientos eficaces. En el caso del TE no han existido avances significativos desde la aplicación de la estimulación

cerebral profunda como tratamiento eficaz. Los trastornos neurológicos de la marcha suponen la principal causa de alteración de la locomoción en ancianos y una fuente muy importante de morbilidad.

Prioridades

- *Tics:*
 - Etiopatogenia: interacción genética/ambiente; búsqueda de genes (GWS).
 - Fisiopatología: interacción sistema límbico/sistema motor; rol de dopamina.
 - Terapia: fármacos sin efectos adversos; estimulación cerebral profunda.
- *Distonía:*
 - Etiopatogenia: identificación de nuevos genes; interacción genética/ambiente; plasticidad aberrante en portadores asintomáticos o en el hemisferio no afectado.
 - Fisiopatología: plasticidad aberrante.
 - Terapia: fármacos neuromoduladores; estimulación cerebral profunda.
- *Corea (en particular la EH):*
 - Etiopatogenia: interacción genética/ambiente en la EH; rol del huntingtina; otras formas de corea hereditaria (seudo-EH).
 - Fisiopatología: ¿sincronización en frecuencias anómalas?
 - Terapia: fármacos anticoreicos; terapia neuroprotectora y trasplantes; ¿sujetos asintomáticos en riesgo?
- *Tembler (en particular TE):*
 - Etiopatogenia: búsqueda de genes (GWS) y sus productos.
 - Consideración del TE como enfermedad neurodegenerativa.
 - Fisiopatología: oscilaciones en el SNC; rol del cerebelo.
 - Terapia: fármacos sin efectos adversos; DBS.
 - Otras formas de temblor.
- *Mioclonías:*
 - Etiopatogenia: variable por heterogeneidad etiológica y nosológica.
 - Fisiopatología: variable por heterogeneidad etiológica y nosológica.
 - Terapia: fármacos sin efectos adversos; DBS en algunas formas.
- *Otros trastornos de la marcha:*
 - La espasticidad es un problema difícil de abordar dada su heterogeneidad etiológica. La investigación en enfermedades que cursan predominantemente con espasticidad, como la paraplejía espástica familiar, es de extraordinario interés.
 - Genética, etiopatogenia y tratamiento de las ataxias.



CONSENSO SOBRE ÁREAS DE INVESTIGACIÓN ESTRATÉGICA: ANÁLISIS DE PRIORIDADES POR EL GRUPO DE EXPERTOS

En las siguientes tablas se muestran las áreas de investigación sobre las que se alcanzó un consenso suficiente en el criterio del grupo de *Trastornos del movimiento* según las condiciones descritas en el apartado metodológico (porcentaje de panelistas situados fuera de la región de 3 puntos, que incluye la mediana del grupo 1-3, 4-6, 7-9).

La tabla XII recoge, para cada ítem, el posicionamiento de la opinión grupal (alta, media y baja prioridad) según la localización de la mediana de las puntuaciones. El valor promedio de dichas puntuaciones permite establecer una clasificación entre los ítems de cada bloque.

La tabla XIII recoge las 10 áreas de mayor prioridad investigadora para el grupo de *Trastornos del movimiento* tratadas conjuntamente (con independencia del bloque conceptual al que pertenezcan).

Además, en el anexo VII se pueden consultar todas las áreas de investigación debatidas por el grupo, incluyendo aquéllas en las que no se alcanzó un consenso suficiente (por manifiesta disparidad de criterio entre los miembros del grupo).

Tabla XII. Grado de prioridad establecida por consenso experto para cada una de las áreas de investigación evaluadas

	Neurogenética	Mediana	Media
	1. Neurogenética de enfermedades degenerativas poco frecuentes	5,00	5,06
	Etiopatogenia/ fisiopatología		
	2. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en los síntomas no motores de la EP	6,75	6,81
	3. Mecanismos de desarrollo de las complicaciones motoras inducidas por levodopa	6,25	6,31
	4. Fisiopatología del trastorno del control de impulsos en la EP	6,25	6,19

	5. Mecanismos fisiopatológicos de los síntomas motores de la EP	5,75	5,88
	6. Mecanismos de neurodegeneración en parkinsonismos degenerativos	5,50	5,50
	7. Caracterización de subtipos de PSP	5,38	5,38
	8. Desarrollo de nuevos modelos animales de EP	5,25	5,56
	9. Identificación de nuevas dianas terapéuticas (sistemas de cinasas y segundos mensajeros intracelulares)	4,75	4,75
	Diagnóstico	Mediana	Media
	10. Identificación de factores predictivos y biomarcadores (clínicos, bioquímicos, genéticos, neurofisiológicos y de neuroimagen) de la evolución clínica de la EP	6,88	6,81
	11. Identificación de biomarcadores (clínicos, bioquímicos, genéticos, neurofisiológicos y de neuroimagen) fiables de progresión clínica de la EP (para usar en ensayos de neuroprotección)	6,50	6,56
	12. Caracterización clínica de nuevos síndromes que cursan con trastorno del movimiento	6,00	5,75
	13. Identificación de biomarcadores tempranos (clínicos, bioquímicos, genéticos, neurofisiológicos y de neuroimagen) de otros síndromes parkinsonianos (PSP, AMS, DCB, DCL, etc.)	5,75	5,88
	14. Estudios epidemiológicos de los trastornos del movimiento en España	5,63	5,63
	Tratamiento	Mediana	Media
	15. Evaluación clínica de fármacos eficaces contra síntomas doparresistentes (en especial demencia y caídas)	6,38	6,38
	16. Neuromodulación como estrategia terapéutica en trastornos del movimiento (estimulación eléctrica, magnética transcraneal)	6,25	6,44
	17. Evaluación de nuevas fuentes celulares para la terapia celular en la EP	6,00	6,19
	18. Ensayos clínicos sobre opciones terapéuticas actuales o nuevas sobre parkinsonismos atípicos (PSP, AMS, DCB, DCL, etc.)	5,63	5,88



	19. Evaluación de vacunas basadas en la eliminación de los agregados proteicos	5,57	5,56
	20. Evaluación de fármacos que inducen incrementos de agregados proteicos	5,56	5,06
	21. Investigación en resultados de salud en trastornos del movimiento (relación coste-efectividad, satisfacción, adherencia terapéutica, preferencias del paciente, etc.)	5,50	5,81
	22. Beneficio del tratamiento en fase presintomática	5,38	5,44
	23. Terapéutica de la distonía resistente a toxina botulínica	5,25	5,44
	24. Nanotecnología: evaluación de nuevos sistemas de liberación de fármacos y de transporte a través de la barrera hematoencefálica	5,25	5,19
	25. Tratamiento quirúrgico (estimulación cerebral profunda) del síndrome obsesivo-compulsivo grave asociado a tics (G. Tourette)	5,25	4,94

Prioridad alta
 Prioridad media
 Prioridad baja

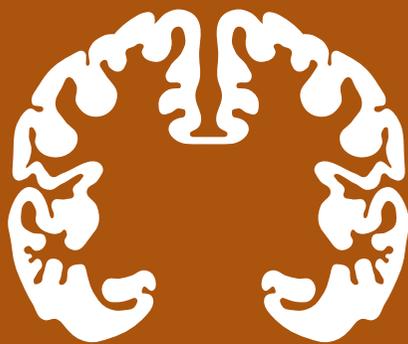
Abreviaturas: AMS, atrofia multisistémica; DCB, degeneración corticobasal; DCL, demencia con cuerpos de Lewy; EP, enfermedad de Parkinson; PSP, parálisis supranuclear progresiva.

Tabla XIII. Clasificación de las 10 primeras áreas prioritarias de investigación en el grupo de *Trastornos del movimiento*

	Mediana	Media
1. Identificación de factores predictivos y biomarcadores (clínicos, bioquímicos, genéticos, neurofisiológicos y de neuroimagen) de la evolución clínica de la EP	6,88	6,81
2. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en los síntomas no motores de la EP	6,75	6,81
3. Identificación de biomarcadores (clínicos, bioquímicos, genéticos, neurofisiológicos y de neuroimagen) fiables de progresión clínica de la EP (para usar en ensayos de neuroprotección)	6,50	6,56
4. Evaluación clínica de fármacos eficaces contra síntomas doparresistentes (en especial demencia y caídas)	6,38	6,38
5. Neuromodulación como estrategia terapéutica en trastornos del movimiento (estimulación eléctrica, magnética transcraneal)	6,25	6,44

6. Mecanismos de desarrollo de las complicaciones motoras inducidas por levodopa	6,25	6,31
7. Fisiopatología del trastorno del control de impulsos en la EP	6,25	6,19
8. Evaluación de nuevas fuentes celulares para la terapia celular en la EP	6,00	6,19
9. Caracterización clínica de nuevos síndromes que cursan con trastorno del movimiento	6,00	5,75
10. Mecanismos fisiopatológicos de los síntomas motores de la EP	5,75	5,88

Abreviatura: EP, enfermedad de Parkinson.



IV. ANEXOS

En los siguientes anexos se recogen todas las áreas de investigación debatidas por los distintos grupos.

En las tablas se resumen, en cada uno de estos grupos y de forma diferenciada, los ítems en los que ha habido consenso grupal (incluidos en su capítulo correspondiente por orden de prioridad), así como aquéllos en los que no se ha producido, finalmente, el consenso entre los componentes del grupo.

ANEXO I

INVESTIGACIÓN EN NEUROLOGÍA. ASPECTOS ESTRATÉGICOS Y PRIORIDADES

Áreas de investigación consensuadas

I. ASPECTOS FORMATIVOS

Formación MIR

1. Promover la definición por la CNE de unos objetivos para el residente en el área de investigación clínica y unos criterios explícitos para su evaluación (además de actividad asistencial y docente).
2. Promover el desarrollo de un programa práctico individual de investigación durante el periodo MIR (interrumpiendo la práctica asistencial), con objetivos concretos (producción científica) y supervisión reglada por mentores/tutores capacitados.

Formación posgraduada y continuada

3. Promover las estancias formativas y rotaciones post-MIR en centros de excelencia internacional para adquirir competencias y mentalidad investigadora de calidad (modelo de organización, acceso a recursos, tareas de campo...) y fomentar las relaciones con profesionales de referencia.
4. Promover la oferta de programas formativos transversales en materias extra-neurológicas requeridas en ciertas áreas de la investigación en Neurología: genética, bioquímica, farmacología, economía de la salud, inglés, bioética...
5. Elaborar un catálogo de centros de referencia y líneas de investigación acreditadas por la SEN, aptas para recibir rotantes en estancias formativas.

II. ASPECTOS FORMATIVOS Y FUNCIONALES

6. Promover el conocimiento *in situ* de centros de excelencia internacionales en los que se integre eficazmente la actividad neurológica asistencial e investigadora, para facilitar la adaptación (*benchmark*) de nuestros hospitales universitarios a su modelo de "centros de conocimiento biomédico".



7. Facilitar el contacto entre grupos de investigación con intereses comunes para favorecer el reclutamiento conjunto de pacientes para estudios intercentros multicéntricos (sistemas de comunicación, estructura organizativa, foros presenciales...).

III. ASPECTOS DOTACIONALES Y DE INFRAESTRUCTURA

8. Promover el desarrollo de herramientas telemáticas que faciliten la puesta en marcha de registros clínico-epidemiológicos de ámbito estatal por patologías de interés (enfermedades de baja prevalencia...).
9. Promover el desarrollo de acuerdos con promotores del sector que faciliten a los asociados de la SEN el acceso ubicuo (*on-line*) a recursos bibliográficos de interés, con independencia de la oferta de recursos institucionales.
10. Promover el desarrollo de herramientas que permitan la coordinación de la información y registros disponibles en biobancos, en archivos de estudios de neuroimagen y en archivos de registros neurofisiológicos, para facilitar el acceso y el intercambio de datos a los investigadores.
11. Promover la definición de un catálogo de recursos bibliográficos básicos y especializados de interés para la investigación neurológica que deberían ofrecerse a todos los dispositivos asistenciales neurológicos del SNS para su conocimiento entre los responsables de servicios y los equipos directivos de los centros.
12. Recomendaciones de la SEN para la dotación básica para centros investigadores:
 - Garantizar conexiones de banda ancha. Equipamiento informático y paquetes estadísticos.
 - Sistemas de recogida y almacenamiento de muestras: neveras, centrífugas y sistemas de garantía de suministro eléctrico.
 - Equipos informáticos dedicados.
 - Acceso a consultores metodológicos, analistas de datos y servicios de búsqueda bibliográfica.
 - Asistente administrativo dedicado a tareas de investigación.
 - Acreditación de calidad en servicios centrales relacionados con investigación (laboratorios, neuroimagen).

IV. GESTIÓN Y DIRECCIÓN DE SERVICIOS

13. Promover una defensa decidida desde las sociedades científicas de la actividad investigadora como mérito relevante en los modelos de carrera profesional de

los centros y en los sistemas de selección de personal para acceso a plazas, con el mismo rango que los méritos asistenciales y docentes.

14. Promover, entre los equipos directivos de los centros sanitarios, la conveniencia de establecer unidades de investigación clínica adscritas a los servicios asistenciales, adecuadamente dotadas en medios humanos (coordinador de investigación) y materiales (sistemas de información) en un número importante de centros españoles.
15. Promover el desarrollo de modelos de contratación con dedicación parcial expresa a labores de investigación (junto con otras tareas clínicas) en todos los servicios neurológicos.
16. Promover entre los responsables de los servicios de Neurología el reconocimiento de la investigación como una actividad más, junto con la asistencia y la docencia, y la necesidad de considerar esta actividad en la planificación de tiempos y organización de las tareas del servicio, para facilitar el trabajo de equipos de investigación.
17. Promover expresamente el reconocimiento laboral (carrera profesional, asignación de plazas) de los periodos de formación post-MIR en investigación en centros de excelencia internacional.

V. ACCESO A FINANCIACIÓN Y OPORTUNIDADES DE INVESTIGACIÓN

18. Promover la convocatoria de becas y premios de investigación para ayudar a jóvenes especialistas en tareas de investigación sobre las líneas prioritarias identificadas por la SEN.
19. Promover una oferta específica de financiación de la investigación dirigida a la investigación en resultados de salud de la asistencia neurológica (calidad de vida, adherencia terapéutica, satisfacción de pacientes...) en la práctica rutinaria.
20. Promover la difusión periódica de información sobre recursos, públicos y privados, disponibles para el desarrollo de la actividad investigadora (seguimiento y difusión de ofertas, convocatorias, becas...).
21. Promover una oferta específica de financiación de la investigación neurológica dirigida a proyectos de grupos de investigación emergentes que trabajen en líneas prioritarias identificadas por la SEN.
22. Promover la difusión de oportunidades de participación en investigación clínica con fármacos en enfermedades neurológicas, a través de la publicación en medios de la SEN (portal web) de la información recopilada.
23. Promover una oferta específica de financiación de la investigación neurológica dirigida a la promoción de proyectos sobre temas "huérfanos", limítrofes o



delegados a otras especialidades (infección del sistema nervioso simpático, sida, sueño...).

24. Promover el apoyo prioritario a centros o grupos de excelencia investigadora (acreditada por una producción científica previa de calidad o por el éxito en proyectos de investigación traslacional).

VI. IMPACTO SOCIAL DE LA INVESTIGACIÓN

25. Promover la repercusión social de la actividad investigadora neurológica en los medios de comunicación, a través del gabinete de prensa de la SEN, con el fin de crear una atmósfera social propicia para la obtención de recursos.
26. Promover los contactos con responsables políticos y asociaciones de familiares para analizar su experiencia e identificar propuestas de investigación sobre el desarrollo de cuidados (Ley de Dependencia).
27. Promover los acuerdos necesarios para la implicación de asociaciones benéficas en la financiación de la investigación neurológica.
28. Promover iniciativas de investigación epidemiológica que puedan conllevar ganancias de salud (similar a las campañas antitabaco o de detección de dislipemias promocionadas por Cardiología...).
29. Promover estudios de los factores determinantes de discapacidad, de dependencia y de deterioro de la calidad de vida relacionados con las enfermedades neurológicas, y diseñar programas piloto de intervención.

Abreviaturas: CNE, Comisión Nacional de Especialidad; MIR, Medicina Interna; SEN, Sociedad Española de Neurología; SNS, Servicio Nacional de Salud.

Áreas de investigación no consensuadas

I. ASPECTOS FORMATIVOS

Formación posgraduada y continuada

1. Promover el desarrollo de un programa formativo teórico común en habilidades básicas de investigación clínica para todos los neurólogos en formación MIR (metodología de investigación, estadística, epidemiología clínica, informática aplicada, investigación en resultados de salud, gestión de calidad, genética...).
2. Promover la necesidad de un quinto año formativo en el programa oficial de especialización en Neurología.
3. Promover la implicación sistemática de médicos residentes como colaboradores de proyectos de investigación de calidad (con evaluación/financiación externa).
4. Promover la oferta de programas formativos teórico-prácticos de especialización en métodos de investigación, aptos para su seguimiento por neurólogos clínicos en ejercicio (tipo máster ejecutivo, programas a distancia...).
5. Promover la oferta de un programa formativo en normas de buenas prácticas clínicas para ensayos clínicos (en colaboración con la industria), que permita al neurólogo obtener una certificación que acredite su competencia investigadora en ensayos clínicos.
6. Promover el impulso de los programas de doctorado en Neurología entre los especialistas en ejercicio, mediante becas postespecialización para el desarrollo de proyectos de calidad.

II. ASPECTOS ORGANIZATIVOS Y FUNCIONALES

7. Promover la mejora de la coordinación de iniciativas de investigación neurológica dependientes de la industria farmacéutica con otras actividades de organismos públicos nacionales (CIBERNED, RETICS...) o internacionales (Red Europea de Infraestructuras para la Investigación Clínica, ECRIN...), mediante el conocimiento y la integración de todas las actividades por el Comité Científico de la SEN (optimizar el uso de los recursos, eliminar las duplicaciones, identificar sinergias...).



8. Promover desde la SEN un sistema de evaluación y acreditación de centros e investigadores que formen una red nacional de investigación clínica para el desarrollo de ensayos clínicos con fármacos en Neurología, facilitando la rápida identificación de potenciales investigadores y el análisis de viabilidad de proyectos competitivos.
9. Promover el desarrollo de un registro nacional actualizado de grupos e investigadores españoles en distintos ámbitos de la Neurología para facilitar los contactos y la relación entre especialistas que compartan intereses.
10. Promover el desarrollo de un registro actualizado de posibles promotores y contactos en distintos ámbitos de la investigación neurológica (industria farmacéutica, fundaciones, asociaciones de pacientes, grupos de trabajo...).
11. Promover, de acuerdo con el criterio de los grupos de estudio de la SEN, la unificación del sistema de codificación y registro de patologías y procedimientos neurológicos para facilitar la identificación de posibles casos de investigación clínica.
12. Promover, de acuerdo con las recomendaciones de los grupos de estudio de la SEN, la unificación de protocolos e instrumentos clínicos para el seguimiento de patologías de interés, con el fin de facilitar la investigación multicéntrica con recogida retrospectiva de información generada en la atención clínica rutinaria.
13. Promover el desarrollo y difusión de unas normas de colaboración y autoría compartida para la investigación clínica multicéntrica en Neurología.
14. Promover el desarrollo y la difusión de recomendaciones sobre los aspectos bioéticos que se deben considerar en la investigación clínica neurológica.

III. ASPECTOS DOTACIONALES Y DE INFRAESTRUCTURA

15. Promover la organización de un sistema de revisores bibliográficos "centinela" de la literatura científica de referencia que produzcan una fuente documental secundaria para la difusión de resultados de investigación de impacto (tipo *Journal Watch, newsletter de abstracts...*).
16. Promover el desarrollo de reuniones científicas o documentos técnicos *on-line* que compilen y presenten la investigación de impacto neurológica presentada en congresos nacionales e internacionales de referencia en la especialidad (con carácter periódico).

IV. GESTIÓN Y DIRECCIÓN DE SERVICIOS

17. Promover la definición de unos indicadores unificados de actividad y de calidad para las tareas de investigación de los servicios, para su inclusión en los contratos de gestión de los centros (que podrían ser mandatarios para los servicios docentes).
18. Promover ante los responsables directivos de servicios y centros el desarrollo de estudios de economía de la salud (relación coste-beneficio, farmacoeconomía...) en Neurología, que evalúen y racionalicen los servicios prestados.

V. ACCESO A FINANCIACIÓN Y OPORTUNIDADES DE INVESTIGACIÓN

19. Promover la especialización temática de la actividad investigadora de los centros/servicios en las líneas prioritarias identificadas por la SEN, como factor de éxito en la asignación de recursos, evitando la dispersión de objetivos de investigación en cada servicio.
20. Promover una oferta específica de financiación de la investigación neurológica dirigida a proyectos de grupos de investigación emergentes que trabajen en líneas prioritarias identificadas por la SEN.

Abreviaturas: CIBERNED, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas; ECRIN, European Clinical Research Infrastructures Network; MIR, Medicina Interna; RETICS, Redes Temáticas de Investigación; SEN, Sociedad Española de Neurología.



ANEXO II

CEFALEAS

Áreas de investigación consensuadas

1. Caracterización de cefaleas primarias cronificadas y papel del abuso de medicación.
2. Estudios genéticos y de farmacogenómico en cefaleas primarias.
3. Registro centralizado de muestras biológicas y/o genéticas (biobanco) de distintas cefaleas primarias (migrañas, cefaleas infrecuentes).
4. Mecanismos periféricos y centrales implicados en la génesis y cronificación de las cefaleas primarias.
5. Estudios multicéntricos para evaluar la eficacia de procedimientos invasivos (bloqueos, neuroestimuladores...) en cefaleas primarias.
6. Estudios clínico-epidemiológicos de cefaleas primarias emergentes.
7. Estudios multicéntricos para evaluar la eficacia de tratamientos farmacológicos emergentes en cefaleas primarias.
8. Registro centralizado de neuroimágenes funcionales de cefaleas especiales y mejora del conocimiento fisiopatológico de las cefaleas primarias.
9. Epidemiología española de la cefalea en racimos (prevalencia).
10. Factores de predicción de la eficacia terapéutica para distintos tratamientos.

Áreas de investigación no consensuadas

1. Epidemiología española de complicaciones de la migraña (infarto migrañoso, estado migrañoso).
2. Registro y caracterización de algias faciales.
3. Observatorio epidemiológico para el seguimiento sanitario de la situación "real" de distintas cefaleas (detección de necesidades de actuación o de cambios de hábitos en tratamientos).
4. Desarrollo de modelos experimentales animales en cefaleas.

ANEXO III

ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES

Áreas de investigación consensuadas

Abordaje de la fase aguda, investigación terapéutica

1. Registro clínico multicéntrico centralizado de casos, sobre los que reevaluar los criterios actuales de contraindicación de trombólisis i.v. (> 80 años, ictus al despertar, pacientes anticoagulados, etc.).
2. Valoración del manejo apropiado de la PA o la glucemia en la fase aguda del ictus.
3. Intervencionismo neurovascular.
4. Identificación de mecanismos de variabilidad en la respuesta individual a los trombolíticos, factores pronósticos y daños por reperfusión.
5. Efectos combinados de la reducción de la PA y la administración ultraprecoz de fármacos hemostáticos (factor VII) en la hemorragia cerebral.
6. Reoclusión tras terapias recanalizadoras: marcadores, tratamiento...
7. Seguridad de nuevos antitrombóticos en pacientes sometidos a trombólisis i.v.
8. Vectorización y nanotecnología terapéutica.

Neurorreparación

9. Identificación de mecanismos moleculares, celulares, genéticos y ambientales implicados en la puesta en marcha, y mantenimiento de los procesos de neurorreparación tras el ictus.
10. Valoración de nuevos procedimientos de neuroimagen que permitan identificar los procesos de neurorreparación y su correlación con la recuperación funcional.

Etiopatogenia/fisiopatología/investigación básica

11. Deterioro cognitivo de origen vascular.
12. Unidad neurovascular: edema cerebral, transformación hemorrágica, inflamación.



13. Identificar mecanismos de lesión endotelial y de la BHE, así como dianas en vasculoprotección.
14. Circulación colateral en fase aguda.
15. Desarrollar nuevos modelos animales de interés clínico (ictus lacunar, plasticidad neuronal y neuroreparación a largo plazo, infarto hemorrágico, arteriopatía de pequeño vaso, isquemia de sustancia blanca, isquemia progresiva, preconditionamiento y poscondicionamiento).

Diagnóstico

16. Desarrollo de biomarcadores, marcadores ultrasonográficos y radiológicos, accesibles en clínica, de utilidad diagnóstica, terapéutica y pronóstica en el ictus (grado de lesión isquémica, penumbra isquémica, progresión del infarto cerebral).
17. Mejoras diagnósticas del ictus: marcadores de aterosclerosis, de cardioembolismo y de enfermedad de pequeño vaso.

Fomento de la investigación y evaluación de servicios

18. Pilotaje de viabilidad y utilidad de sistemas de telemedicina (teleictus), y sistemas de alerta en identificación del AIT en la atención urgente del ictus.
19. Evaluación de la demanda asistencial y de la eficiencia de los equipos de intervencionismo neurovascular.

Abreviaturas: AIT, ataque isquémico transitorio; BHE, barrera hematoencefálica; i.v., vía intravenosa; PA, presión arterial.

Áreas de investigación no consensuadas

Abordaje de la fase aguda. Investigación terapéutica

1. Ensayos clínicos de trombólisis i.v. en circunstancias clave (> 80 años, asociada a ultrasonografía, a neuroprotección, a antiagregantes).
2. Terapias con ultrasonidos (facilitación, micropartículas).
3. Susceptibilidad genética al ictus, tanto en la sesión aguda como en la recuperación.

Tratamiento preventivo

4. Prevención secundaria: evaluación de la efectividad preventiva, en condiciones de práctica real, de nuevos agentes terapéuticos (antihipertensivos disponibles, nuevos anticoagulantes disponibles y nuevos antiagregantes en estudio).
5. Prevención primaria: diagnóstico etiológico de enfermedades subclínicas y marcadores de riesgo.
6. Prevención secundaria: causas específicas (ateromatosis intracraneal, ACxFA, pequeño vaso).
7. Cerebroprotección prehospitalaria en ictus agudo.

Neurorrehabilitación

8. Evaluación de beneficios de los programas de cuidados ambulatorios tras el ictus: tratamiento rehabilitador, estrategias de prevención secundaria, programas de alimentación y ejercicio físico.

Neurorreparación

9. Ensayos clínicos de nuevos fármacos o biomoléculas neuroprotectores o neurorreparadores (factores de crecimiento, tróficos, etc.), células madre.

Etiopatogenia/fisiopatología/investigación básica

10. Factores de riesgo (constitucionales, genéticos y ambientales) que predisponen a la hemorragia cerebral de pacientes hipertensos y no hipertensos.



11. Realizar ensayos preclínicos con terapias combinadas.
12. Investigar nuevos trombolíticos no neurotóxicos.
13. Investigar la susceptibilidad genética al ictus, tanto en la lesión aguda como en la recuperación.
14. Monitorización del ictus experimental por imagen. Terapias guiadas por ultrasonidos.

Diagnóstico

15. Identificación de la enfermedad cerebrovascular asintomática (cerebro en riesgo), mediante marcadores moleculares, ultrasonográficos o de imagen.
16. Estudios de perfusión cerebral y correlación entre diferentes técnicas neurorradiológicas (RM, TC, dúplex transcraneal).
17. Determinar la relación coste-beneficio en las nuevas técnicas de imagen aplicadas al infarto cerebral agudo.

Fomento de la investigación y evaluación de servicios

18. Creación generalizada de Unidades de Ictus con cometidos de investigación en los servicios hospitalarios.
19. Desarrollo de grupos de colaboración de trabajo en red capaces de compartir registros de pacientes, plataformas tecnológicas, biobancos, etc.
20. Mejora de la investigación traslacional con una mayor coordinación entre grupos básicos y clínicos (adecuación de objetivos para dar respuesta a los problemas reales en la clínica humana).
21. Evaluación de la eficacia/eficiencia de los planes de actuación para la atención a la fase aguda (nacionales o autonómicos).

Abreviaturas: ACxFA, arritmia cardiaca por fibrilación auricular; i.v., vía intravenosa; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada.

ANEXO IV

ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES

Áreas de investigación consensuadas

Organización de la investigación

1. Actividad investigadora profesionalizada en Unidades de EM.
2. Creación de grupos coordinados multidisciplinares y multicéntricos de investigación etiopatogénica que tengan acceso a grandes series de pacientes.

Etiopatogenia

3. Factores patogénicos inmunológicos e identificación de posibles dianas terapéuticas.
4. Mecanismos de generación de daño estructural e identificación de posibles dianas terapéuticas relacionadas con la progresión crónica.
5. Patogenia de la neurodegeneración en la EM. Excitotoxicidad.
6. Factores patogénicos genético-moleculares e identificación de posibles dianas terapéuticas.
7. Identificación de marcadores biológicos de actividad.

Diagnóstico/pronóstico

8. Evaluación de marcadores pronósticos y evolutivos de la enfermedad.
9. LCR como herramienta diagnóstica/pronóstica.
10. Mejora de la utilidad diagnóstica/pronóstica de la RM.
11. Desarrollo y evaluación de chips pronósticos.

Tratamiento

12. Individualización terapéutica de pacientes según marcadores pronósticos o genéticos (farmacogenética).
13. Evaluación de la respuesta a fármacos en una cohorte multicéntrica de pacientes, en relación con características clínicas, radiológicas o farmacogenómicas.
14. Terapia celular.



Epidemiología y bases de datos

15. Organización centralizada y explotación de una red de biobancos de suero/LCR y bases de datos clínicos para investigación biológica cooperativa.
16. Organización centralizada y explotación de una red de biobancos de ADN/ARN y bases de datos clínicos para investigación genética cooperativa.

Abreviaturas: ADN, ácido desoxirribonucleico; ARN, ácido ribonucleico; EM, esclerosis múltiple; LCR, líquido cefalorraquídeo; RM, resonancia magnética.

Áreas de investigación no consensuadas

Organización de la investigación

1. Mayor desarrollo de la REEM integrando a un mayor número de investigadores clínicos y básicos.

Etiopatogenia

2. Factores patogénicos ambientales e identificación de posibles dianas terapéuticas.
3. Mecanismos de interacción patogénica: exposición viral/fondo genético.
4. Desarrollo de nuevos modelos animales de EM.

Diagnóstico/pronóstico

5. Evaluación de marcadores diagnósticos de la enfermedad en estadio precoz.
6. Valor diagnóstico/pronóstico de la tomografía de coherencia óptica.

Tratamiento

7. Desarrollo de nuevas moléculas terapéuticas más específicas sobre la etiopatogenia de la EM.
8. Participación en fases iniciales de ensayos internacionales sobre terapias avanzadas.
9. Mecanismos que pueden promover la neuroregeneración/neuroprotección en la EM.

Epidemiología y bases de datos

10. Estudios epidemiológicos sobre EM de metodología común, que permitan la comparación de resultados locales.
11. Estudios centralizados de cuantificación en RM.
12. Estudios centralizados de cuantificación en LCR.
13. Estudios neuropsicológicos multicéntricos con herramienta común (diagnóstico, pronóstico, tratamiento).
14. Estudios genéticos epistáticos.



15. Estudios clínicos promovidos por un investigador.
16. Estudios de efectividad y farmacovigilancia a largo plazo.
17. Creación de un banco de cerebros de EM.

Abreviaturas: EM, esclerosis múltiple; LCR, líquido cefalorraquídeo; REEM, Red Española de Esclerosis Múltiple; RM, resonancia magnética.

ANEXO V

EPILEPSIA

Áreas de investigación consensuadas

Organización

1. Potenciación y dotación de las unidades clínicas de epilepsia en los servicios de Neurología para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia. Potenciación de la participación en ensayos clínicos.

Epidemiología

2. Promover estudios y registros multicéntricos sobre epilepsia en España con especial interés en síndromes epilépticos poco frecuentes.

Eliptogénesis

3. Evaluación del impacto de las pruebas genéticas en la práctica clínica.
4. Genética de la epilepsia: identificación de nuevos genes y familias afectas.
5. Neuropatología y biología molecular de redes neuronales implicadas en la epileptogénesis.

Diagnóstico

6. Utilidad de nuevas técnicas de neuroimagen estructural y funcional (RM funcional, SPECT, PET, MEG) en la detección de zonas epileptógenas y en la predicción de posibles déficits en pacientes con epilepsia refractaria.

Comorbilidad

7. Impacto de los nuevos FAE sobre la patología psiquiátrica, sobre las funciones cognitivas y el comportamiento.



Tratamiento

8. Estudios sobre el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en urgencias.
9. Estudio de trastornos inmunológicos implicados en la epilepsia.
10. Estudio de las epilepsias de la infancia y del desarrollo cerebral.

Abreviaturas: FAE, fármaco antiepiléptico; MEG, magnetoencefalograma; PET, tomografía por emisión de positrones; RM, resonancia magnética; SPECT, tomografía computarizada por emisión de fotón simple.

Áreas de investigación no consensuadas

Epidemiología

1. Análisis de la comorbilidad de la epilepsia y el autismo.
2. Valoración multicéntrica de resultados de cirugía de la epilepsia.

Eliptogénesis

3. Estudio de biomarcadores (imagen, EEG) como predictores de evolución hacia crisis repetidas tras un trauma o estatus febril.
4. Prueba de nuevos fármacos antiepilépticos durante el periodo latente tras el insulto inicial (trauma, estatus febril) para reducir el riesgo de evolución hacia epilepsia.
5. Mecanismos moleculares y celulares implicados en la farmacorresistencia (identificación de poblaciones de riesgo).
6. Identificación de factores genéticos que aumentan el riesgo de desarrollar refractariedad.

Diagnóstico

7. Estudios de calidad de vida de pacientes con epilepsia y validación española del cuestionario de calidad de vida en el niño con epilepsia (CAVE).

Comorbilidad

8. Impacto del tratamiento de la comorbilidad psiquiátrica sobre la evolución de las crisis epilépticas y la calidad de vida del paciente.
9. Efecto de la rehabilitación cognitiva en situaciones especiales (por ejemplo, tras cirugía de epilepsia).
10. Estudio de las anomalías estructurales y funcionales relacionadas con la comorbilidad en epilepsia, y su evolución en el tiempo.
11. Evaluación neuropsicológica en el paciente con epilepsia.

Comorbilidad

12. Nuevos métodos de administración de FAE (nanopartículas).
13. Evaluación de indicaciones y resultados de la radiocirugía estereotáctica.



14. Participación en estudios multicéntricos de estimulación cerebral (hipocámpica en pacientes con riesgo de caída de memoria, talámica...) para el tratamiento de epilepsia refractaria.
15. Seguimiento del desarrollo psicomotor en niños nacidos de madres con epilepsia.
16. Estudios de epilepsia en el anciano y envejecimiento.

Abreviaturas: EEG, electroencefalografía; FAE, fármaco antiepiléptico.

ANEXO VI

NEUROLOGÍA DE LA CONDUCTA Y DEMENCIAS

Áreas de investigación consensuadas

Prevención/epidemiología

1. Influencia de condiciones y estilo de vida de la población adulta joven (condiciones, estilos de vida, genética, comorbilidad...) en el desarrollo del deterioro cognitivo tardía).
2. Influencia de condiciones y estilos de vida tempranos (infancia/adolescencia) en el desarrollo del deterioro cognitivo tardío.

Diagnóstico

3. Evaluación de la eficiencia de las herramientas diagnósticas (clínicas, neuropsicológicas, neurorradiológicas y de laboratorio) para el estudio rutinario homogéneo del paciente con deterioro cognitivo.

Terapéutica

4. Diseño y evaluación de terapias no farmacológicas en el paciente con demencia (musicoterapia, estimulación cognitiva, manejo conductual, etc.).
5. Efectividad del tratamiento de los factores de riesgo vascular sobre el deterioro cognitivo.
6. Plasticidad neuronal y tratamientos regenerativos en las demencias degenerativas.

Etiopatogenia/fisiopatogenia

7. Influencia de los factores de riesgo vascular y de la enfermedad cerebrovascular en el deterioro cognitivo.
8. Patología inflamatoria y sistémica, y EA.



Aspectos clínico-sociales

9. Diseño y evaluación de intervenciones no farmacológicas en el cuidado del paciente con demencia (educación y apoyo al cuidador, etc.).
10. Cuidados en la demencia avanzada y al final de vida.
11. Diseño y evaluación de programas de educación de cuidadores profesionales (por ejemplo, auxiliares).
12. Investigación de pertinencia, métodos e impacto de la educación sanitaria relacionada con demencias en la población general, incluida la infantil.

Necesidades estructurales

13. Creación de una red de Unidades de Neurología acreditadas para la realización de EECC en deterioro cognitivo.
14. Registro nacional de EA, demencia frontotemporal y otras enfermedades degenerativas genéticamente determinadas.
15. Fomentar el desarrollo de biobancos para investigación (sangre, cerebros).
16. Creación de una cohorte nacional mayor de 65 años cognitivamente sana para evaluar posibles factores de riesgo, como hábitos de vida, factores de riesgo vascular, escolarización, etc.

Abreviaturas: EA, enfermedad de Alzheimer; EECC, estudios de cohortes.

Áreas de investigación no consensuadas

Diagnóstico

1. Desarrollo y evaluación de marcadores de diagnóstico precoz (neuropsicológicos, bioquímicos, genéticos y de neuroimagen) de la EA, de otras enfermedades neurodegenerativas.

Terapéutica

2. Búsqueda y evaluación de nuevas dianas y tratamientos farmacológicos en la EA.
3. Rehabilitación del lenguaje y otras funciones cognitivas, en ictus y otras causas de deterioro cognitivo.

Etiopatogenia/fisiopatología

4. Demencia y síndrome de Down.
5. Enfermedad neurodegenerativa en pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar y otros trastornos mentales.

Aspectos clínico-sociales

6. Investigación de calidad de vida en pacientes con demencia y sus cuidadores. Definición de criterios, herramientas, etc.
7. Relación coste-efectividad de tratamientos y cuidados básicos: ejercicio físico, dieta, actividad social, lúdica...
8. Bioética aplicada a los trastornos de conducta y a la demencia.
9. Demencia en población joven: diagnóstico, necesidades y cuidados.

Necesidades estructurales

10. Investigación en gestión de recursos: diseño y evaluación de las Unidades de Diagnóstico y Tratamiento.
11. Registro/proyecto nacional de caracterización prospectiva de pacientes con diferentes tipos de demencia, para el anidamiento de subproyectos de investigación (biomarcadores, neuroimagen, etc.).



12. Club de voluntarios sanos mayores de 65 años para ser estudiados cognitivamente.
13. Fomentar el enfoque traslacional para el estudio de los mecanismos biológicos causantes de deterioro cognitivo en las Unidades de Demencia.
14. Diseño, implementación y evaluación de modelos de atención integral a la EA en el SNS.

Abreviaturas: EA, enfermedad de Alzheimer; SNS, Sistema Nacional de Salud.

ANEXO VII

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

Áreas de investigación consensuadas

Neurogenética

1. Neurogenética de enfermedades degenerativas poco frecuentes.

Etiopatogenia y fisiopatología

2. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en los síntomas no motores de la EP.
3. Mecanismos de desarrollo de las complicaciones motoras inducidas por levodopa.
4. Fisiopatología del trastorno del control de impulsos en EP.
5. Mecanismos fisiopatológicos de los síntomas motores de la EP.
6. Mecanismos de neurodegeneración en parkinsonismos degenerativos.
7. Caracterización de subtipos de PSP.
8. Desarrollo de nuevos modelos animales de EP.
9. Identificación de nuevas dianas terapéuticas (sistemas de cinasas y segundos mensajeros intracelulares).

Diagnóstico

10. Identificación de factores predictivos y biomarcadores (clínicos, bioquímicos, genéticos, neurofisiológicos y de neuroimagen) de la evolución clínica de la EP.
11. Identificación de biomarcadores (clínicos, bioquímicos, genéticos, neurofisiológicos y de neuroimagen) fiables de progresión clínica de la EP (para usar en ensayos de neuroprotección).
12. Caracterización clínica de nuevos síndromes que cursan con trastorno del movimiento.
13. Identificación de biomarcadores tempranos (clínicos, bioquímicos, genéticos, neurofisiológicos y de neuroimagen) de otros síndromes parkinsonianos (PSP, AMS, DCB, DCL, etc.).
14. Estudios epidemiológicos de los trastornos del movimiento en España.



Tratamiento

15. Evaluación clínica de fármacos eficaces contra síntomas doparresistentes (en especial demencia y caídas).
16. Neuromodulación como estrategia terapéutica en trastornos del movimiento (estimulación eléctrica, magnética transcraneal).
17. Evaluación de nuevas fuentes celulares para la terapia celular en la EP.
18. Ensayos clínicos sobre opciones terapéuticas actuales o nuevas sobre parkinsonismos atípicos (PSP, AMS, DCB, DCL, etc.).
19. Evaluación de vacunas basadas en la eliminación de los agregados proteicos.
20. Evaluación de fármacos que inducen incrementos de agregados proteicos.
21. Investigación en resultados de salud en trastornos del movimiento (relación coste-efectividad, satisfacción, adherencia terapéutica, preferencias del paciente...).
22. Beneficio del tratamiento en fase presintomática.
23. Terapéutica de la distonía resistente a toxina botulínica.
24. Nanotecnología: evaluación de nuevos sistemas de liberación de fármacos y de transporte a través de la barrera hematoencefálica.
25. Tratamiento quirúrgico (estimulación cerebral profunda) del síndrome obsesivo-compulsivo grave asociado a tics (G. Tourette).

Abreviaturas: AMS, atrofia multisistémica; DCB, degeneración corticobasal; DCL, demencia con cuerpos de Lewy; EP, enfermedad de Parkinson; PSP, parálisis supranuclear progresiva.

Áreas de investigación no consensuadas

Neurogenética

1. Identificación de genes predisponentes para el desarrollo de la EP y genes moduladores de su presentación y evolución.
2. Neurogenética de distonía, tics y temblor esencial.

Etiopatogenia y fisiopatología

3. Mecanismos fisiopatológicos de otros trastornos del movimiento: distonías, enfermedad de Huntington, temblor esencial, tics.
4. Mecanismos compensadores de expresión clínica de la EP.
5. Caracterización clínico-patológica de los trastornos del movimiento.

Diagnóstico

6. Identificación de biomarcadores (clínicos, bioquímicos, genéticos, neurofisiológicos y de neuroimagen) de la EP en la fase premotora.

Tratamiento

7. Investigación farmacogenética y farmacogenómica en la EP.
8. Evaluación de terapias dirigidas a frenar o retardar el curso progresivo de la enfermedad.
9. Evaluación de nuevas alternativas terapéuticas para la EP avanzada (terapia génica, nuevas dianas para la ECP, etc.).
10. Evaluación clínica de nuevas indicaciones de fármacos sin interés comercial.
11. Evaluación clínica de fármacos dopaminérgicos sin los efectos adversos de levodopa.
12. Evaluación clínica de técnicas de estimulación dopaminérgica continua práctica.
13. Investigación terapéutica sobre ataxias.
14. Utilidad de terapias complementarias sobre el deterioro motor.
15. Neurorrehabilitación del equilibrio y de la marcha. Prevención de caídas.



16. Neurorrehabilitación en las distonías.
17. Neuroprotección de la enfermedad de Huntington.
18. Terapéutica específica del bloqueo de la marcha en la EP.

Abreviaturas: ECP, estimulación cerebral profunda; EP, enfermedad de Parkinson.

ESTEVE

 **ferrer**

