

# FUNDELA

## Boletín Científico 54

El boletín de FUNDELA publica resúmenes y artículos científicos referentes a los últimos avances de la investigación tanto clínica (estudios farmacológicos, con células madre, epidemiológicos) como básica (genética, proteínas, vitaminas, modelos animales, estudios de laboratorio, biomarcadores, biología humana celular y patológica), tratamientos sintomáticos y cuidados al paciente con ELA.

Se envía periódicamente a más de 400 suscriptores, entre los que se encuentran profesionales de la salud, pacientes y familiares de España y Latinoamérica.

Todos los boletines pueden descargarse en nuestra web [www.fundela.es](http://www.fundela.es)

FUNDELA no asume responsabilidades por la información que contiene este boletín.



Necesitamos ayuda económica para continuar en los proyectos que indicamos a continuación

● **PROYECTO EUROPEO MinE:** [www.projectmine.com](http://www.projectmine.com)

● **PROYECTOS PILOTO DE DETERMINACION DE DIFERENTES POSIBLES BIOMARCADORES EN PLASMA Y CELULAS MONONUCLEARES DE SANGRE PERIFERICA EN PACIENTES CON ELA**

● **PROYECTO DE EVALUACION, ASESORAMIENTO Y APLICACIÓN DE AYUDAS TECNICAS DE APOYO PARA PACIENTES CON ELA: LOGOPEDIA, PRODUCTOS ORTÉSICOS Y SISTEMAS ALTERNATIVOS DE COMUNICACIÓN.**

● **BOLETIN CIENTIFICO**

Actualmente contamos con subvenciones de La Caixa, Empresas Privadas, Banco Santander y aportaciones particulares de pacientes y familiares que sufren la ELA.

**Su donativo le dará derecho a practicar una deducción en la cuota del impuesto sobre la renta. La deducción será del 25% como persona física y del 35% como empresa.**

Para realizar donaciones económicas pedimos suscribirse en nuestra página web:

<http://www.fundela.es/colabora/donar/>

### Colaboradores voluntarios de este número:

Dr. Alberto García Redondo (Bioquímico, Unidad de ELA – Hospital Universitario 12 de octubre)

Dr. José Gámez (Neurólogo, Unidad de ELA – Hospital Vall'Ebron)

Dr. David Matallanas (Systems Biology Ireland, Conway Institute. U. College Dublin – Voluntario FUNDELA)

Dra. Esther Tapia Corrales (Medical writer freelance – Voluntaria FUNDELA)

Dra. María Teresa Solas (Bióloga, Universidad Complutense de Madrid)

Dra. Teresa Salas (Psicóloga, Unidad de ELA - Hospital Carlos III/Hospital Universitario La Paz)

D. Daniel Borrego Hernández (investigador predoctoral, Unidad de ELA - Hospital Universitario 12 de Octubre)

D. Joaquín Romero, fundador de BJ adaptaciones

Dr. Jesús S. Mora Pardina (Neurólogo, Unidad de ELA - Hospital Carlos III/Hospital Universitario la Paz)

# Sumario

03 ----->

## EDITORIAL

## 23ª REUNIÓN ANUAL DE LA ALIANZA INTERNACIONAL DE ASOCIACIONES DE ELA

06 ----->

### ENSAYOS CLÍNICOS

07 ----->

LA ALS ASSOCIATION OTORGA A CYTOKINETICS 1.5 MILLONES DE DÓLARES PARA LA INVESTIGACIÓN DE BIOMARCADORES

08 ----->

EXPANDIENDO LAS SEMILLAS DE UNA IDEA: LA ELA SERÍA EL PRODUCTO DE LA SIEMBRA DE UNA PROTEÍNA MAL PLEGADA.

### RESUMENES SIMPOSIUM INTERNACIONAL EN ELA

09 ----->

LA DIETA INFLUYE EN LA PROGRESIÓN DE LA ELA ESPORÁDICA.

10 ----->

COMUNICACIÓN EN PACIENTES CON DAÑO COGNITIVO

11 ----->

COMUNICACIÓN DEL DIAGNOSTICO ELA FAMILIAR (FALS) A LOS NIÑOS: PERCEPCION SOBRE LA DESCENDENCIA EN JÓVENES Y ADULTOS

12 ----->

IMPACTO EMOCIONAL Y ESTRATEGIAS DE AFRONTAMIENTO

13 ----->

HERRAMIENTAS ÚTILES PARA INICIAR LAS DISCUSIONES AL FINAL DE LA VIDA CON LOS PACIENTES CON ELA / EMN

16 ----->

DISTINTAS CONSIDERACIONES SOBRE LA GENÉTICA EN LA ELA ¿CÓMO, CUÁNDO Y A QUIÉN SE DEBEN REALIZAR LOS ESTUDIOS GENÉTICOS? ¿EXISTEN TRATAMIENTOS PLAUSIBLES PARA EVITAR LA ELA GENÉTICA?

16 ----->

UN NUEVO GEN REPRESENTA OTRO PEQUEÑO PASO EN LA INVESTIGACIÓN EN ELA

### OTROS ESTUDIOS DE INTERES

17 ----->

TERAPIA CON CÉLULAS MADRE PARA LA ELA

19 ----->

ALIMENTOS IMPRESOS EN 3D PARA PACIENTES CON DISFAGIA

20 ----->

UNC13A CONFIERE RIESGO DE PADECER ELA ESPORÁDICA E INFLUYE EN LA SUPERVIVENCIA EN UN ESTUDIO REALIZADO EN UNA COHORTE ESPAÑOLA

21 ----->

DOS PERSONAS TETRAPLÉJICAS MUEVEN UN CURSOR SOLO CON SU CEREBRO

22 ----->

25 AÑOS CON LA GRÚA DE TECHO

23 ----->

UN SISTEMA ISRAELÍ AYUDARÁ A LOS PACIENTES DE ELA A COMUNICARSE POR SÓLO 400 DÓLARES

NUSHIELD Y LC TECHNOLOGIES COLABORAN PARA AYUDAR A LOS PACIENTES A COMUNICARSE A TRAVÉS DE LA TECNOLOGÍA DE SEGUIMIENTO OCULAR EN TABLETAS

### AYUDAS TÉCNICAS

Como ya viene siendo habitual y como mucho de vosotros ya sabéis, durante el pasado diciembre, entre el 7 al 13 de diciembre, tuvo lugar en la ciudad de Orlando – EEUU:

1. La 23ª Reunión Anual sobre la Esclerosis Lateral Amiotrófica, promovida por la Alianza Internacional de Asociaciones de ELA/EMN, de la que FUNDELA es miembro en pleno derecho. Asistieron más de 80 delegados de 26 países que compartieron iniciativas y estrategias que apoyan a las personas que viven con ELA/EMN en sus respectivas regiones, publicadas todas las comunicaciones y acciones en su página web <http://www.alsmndalliance.org/als-mndmeetings/>
2. El Foro de Allied Professionals
3. El 26ª Simposium Internacional en ELA, donde más de 800 investigadores y clínicos de 30 países de todo el mundo asistieron, presentando 91 comunicaciones orales y más de 300 poster. Para más información visitar [www.mndassociation.org/symposium](http://www.mndassociation.org/symposium)

Sin duda las reuniones celebradas **han sido un gran éxito!** Agradecemos a los organizadores, participantes, ponentes, patrocinadores y todos los que han hecho posible estas reuniones.

JUNTA DIRECTIVA FUNDELA

## 23ª REUNIÓN ANUAL DE LA ALIANZA INTERNACIONAL DE ASOCIACIONES DE ELA

A la 23ª Reunión Anual de la Alianza Internacional de Asociaciones de ELA, se sumaron como nuevos miembros de la Alianza: Las Asociaciones de India, China y Cuba, acudiendo sus representantes a esta gran reunión.

La Alianza promueve becas de asistencia a la Reunión anual, saliendo favorecidas: ACELA (Colombia), Asha Ek Hope Fundación (India), Beijing Oriental Rain Care Centre, Instituto de Neurología y Neurocirugía (Cuba), Martha -Mary Medical Centre "Miloserdie" (Rusia) y la Asociación ELA Shaanxi (China).

Marcela Santos de ACELA, fue gratamente una asociación que nos sorprendió, pequeña, con pocos medios, pero con mucho trabajo de apoyo y asistencia a los pacientes de su país.

Los miembros de pleno derecho votaron para elegir a los nuevos Consejeros de la junta directiva, quedando elegidos democráticamente Tammy Moore de la Asociación Canadiense de ELA y Gorrit-Jan Blonk de la Asociación Holandesa. Efrat Carmi de la Asociación Israelita y Steve Bell de la Asociación Inglesa, fueron reelegidos por tres años más. Alper Kaya de la Asociación Turca y Jens Spanfelt de la Asociación Danesa, fueron miembros salientes de la junta.

Actividades destacadas de la Reunión de la Alianza: Aprobación por unanimidad el nuevo contrato de Raquel Patterson como Gerente General de la Alianza, contrato que se iniciará en el primer trimestre de 2016.

Información sobre revisiones y actualizaciones de las directrices del programa Allied Professional Forum (APF).

Presentación sobre La Declaración de los Derechos del Paciente con ELA, revisado y actualizado y remitido por email a todos los miembros para que puedan hacer sus comentarios al respecto. La revisión final se hará en marzo, este documento servirá como instrumento de apoyo a los pacientes y sus organizaciones.

Presentación del Plan Estratégico de la Alianza: 2016 - 2019. Reforzado con sugerencias que salieron de un taller realizado con todos los miembros asistentes, la idea es conseguir una estrategia que se pueda utilizar para influir en los gobiernos y organizaciones a nivel nacional e internacional.

Hay acciones que se trabajaran a lo largo de este año, una de ellas es el estudio de la viabilidad de la inclusión de Pacientes y Cuidadores en los encuentros internacionales anuales.

Forum de Allied Professionals, foro que presentó 20

comunicaciones orales con expertos en el manejo de la asistencia de la enfermedad a nivel Cognitivo, Emocional, programas de rehabilitación, Cuidadores, Ventilación Asistida, Ayudas técnicas etc.

Reunión "Pregunta a los Expertos": Resumen de últimos avances a lo largo del año en el conocimiento básico y clínico de la Enfermedad, presentados por 4 Profesionales de alto nivel científico. Los pacientes tienen la oportunidad de preguntar a estos expertos sus dudas sobre lo que exponen o lo que ellos necesitan saber.

Premios Forbes Norris y Humanitarios 2015, anunciados durante la ceremonia de apertura del 26º Simposio Internacional de ELA/EMN. Los premios son entregados a personas que ejemplifican un compromiso de por vida con las personas que viven con ELA/EMN en todo el mundo.

Premio Forbes Norris.- presentado por primera vez en el año 1994, rinde homenaje a la memoria del doctor Forbes "Ted" Norris (1928-93), neurólogo que dedicó su carrera a ayudar a las personas con ELA/EMN. El propósito de este prestigioso premio es fomentar una combinación de dos cualidades principales: gestión e investigación de los avances en la comprensión de la ELA/EMN, en beneficio de las personas que viven con la enfermedad.

El destinatario del Premio 2015 Forbes Norris fue el la Dra. Terry Heiman-Patterson. Quien lleva trabajando en la asistencia e investigación en ELA/EMN más de 30 años. Ella fundó y aun dirige una de las mayores y más completas clínicas de ELA del mundo, The MDA/ALS Center of Hope. Ella es un ejemplo para todos los clínicos a través de su optimismo inquebrantable, el respeto a la autonomía del paciente y la capacidad de respuesta a sus necesidades. A través de su investigación, se ha mejorado la comprensión en investigación básica con modelos de ratones SOD1, la ventilación no invasiva, la nutrición en el tratamiento de la ELA/EMN y Biomarcadores. Ella sigue siendo líder en el mundo científico, miembro de grupos internacionales Untangled ALS, Alianza Internacional y Copresidente de The National ALS Research Group, the Northeast ALS Consortium. La Dra. Heiman-Patterson es un médico altamente cualificado que conserva su cercanía por las personas que sufren ELA/EMN, a la vez que contribuye a la búsqueda científica de nuevos conocimientos sobre las causas y tratamientos de esta enfermedad.

El Premio Humanitario.- fue inaugurado en el año 2000 por la Alianza Internacional de Asociaciones de ELA, reconocimiento de la contribución no científica a la lucha contra la ELA/EMN. El Premio Humanitario está destinado a reconocer y alentar a las personas y/o grupos de origen no científico

cuyo trabajo hace o ha hecho, una contribución de importancia internacional para las personas afectadas por la ELA/EMN.

El ganador del Premio Humanitario 2015 ha sido el Dr. Jesús Mora. Principal pionero en España en la lucha por un mundo sin ELA. Neurólogo y director de la única unidad de ELA multidisciplinar en España, situada en Madrid. Ha trabajado incansablemente durante toda su carrera para educar a la gente de España y en el extranjero y encontrar maneras de mejorar la calidad de vida y el cuidado de las personas con esta enfermedad, tanto a nivel nacional como internacional. Como miembro fundador de la Alianza Internacional de Asociaciones de ELA/EMN, el Dr. Jesús Mora ha luchado por los derechos y la calidad de vida de personas con ELA/EMN de todo el mundo (participación en ensayos clínicos, publicaciones, coordinación profesionales, voluntarios, asociaciones). A pesar de que es un médico e investigador, sus contribuciones se extienden más allá del mundo de la ciencia. Él ha traído a España a la vanguardia de la comunidad internacional ELA/EMN y ha promovido la colaboración entre las organizaciones de personas que viven con ELA/EMN a través de España, Europa y el todo el mundo.

---

## RESUMENES SIMPOSIUM INTERNACIONAL EN ELA

---

### ENSAYOS CLÍNICOS

En el 26 simposio internacional de la ELA celebrado los días 11-13 de diciembre en Orlando se presentaron varios ensayos clínicos que se encuentran actualmente en distintas fases de desarrollo. Los avances más destacados sobre posibles terapias para la ELA fueron presentadas de forma oral en una sesión el día 13. En total se presentaron cuatro ensayos llevados a cabo en Japón, EEUU y Corea de Sur.

El primer ensayo, presentado por el Dr. Abe de la Universidad de Okayama en Japón, es un ensayo confirmatorio aleatorizado de doble ciego, con dos grupos paralelos con control placebo con el objetivo de estudiar la eficacia y la seguridad del Edaravone (MCI-186) en pacientes de ELA. Edaravone es un neutralizador de radicales libre que está aprobado en Japón para el tratamiento de infarto cerebral agudo y en este estudio se ha usado para realizar un ensayo clínico fase II. La duración del estudio fue de 36 se-

manas, con 12 semanas de observación previa al comienzo del tratamiento y 24 semanas de tratamiento. 104 pacientes fueron tratados con placebo y 102 con Edaravone que recibieron por infusión intravenosa el tratamiento en 6 ciclos de 14 días. Los pacientes recibieron el tratamiento durante 14 días en el ciclo 1 y durante los 10 primeros días en los ciclos 2-6. La eficacia del tratamiento se midió por cambios en la escala funcional revisada de la ELA (ALSFRS-R) durante las 24 semanas de tratamiento. Los resultados del estudio indican la seguridad del tratamiento ya que no se observaron síntomas adversos significativos. En cuanto a la efectividad del tratamiento se observó que en los pacientes tratados con Edaravone había una disminución de la progresión de la enfermedad con respecto a los pacientes tratados con placebo aunque no se observó diferencias significativas. Sin embargo los autores del estudio pudieron comprobar la existencia de un subgrupo de pacientes en los que el tratamiento parece ser efectivo. En base a estos datos se ha diseñado y realizado un ensayo fase III, donde se ha seleccionado a un subgrupo de pacientes con las características clínicas de los pacientes de tuvieron una respuesta al tratamiento durante las 24 semanas de tratamiento. Los resultados presentados del estudio de fase III indican que hay un beneficio significativo en los pacientes tratados con la molécula en comparación con el grupo control, especialmente cuando el paciente está en fases tempranas de la enfermedad. Según los autores del estudio esto demuestra que al menos en algunos casos sería conveniente seleccionar a subgrupos de pacientes de ELA que se van a utilizar en los ensayos clínicos. En base a estos resultados la agencia Japonesa del medicamento ha dado permiso regulatorio para la utilización de Edaravone para el tratamiento de enfermos de ELA que cumplen los criterios clínicos del grupo que se benefició del tratamiento en el ensayo. Esto llevó a un debate durante la sesión de preguntas entre varios investigadores sobre la posibilidad de que se tenga que cambiar el modo de realizar los ensayos clínicos de posibles tratamientos de la ELA y la conveniencia de realizar ensayos estadísticos adicionales para identificar posibles subgrupos que si se benefician de los tratamientos ensayados y que no se pueden detectar si se analiza solo al total de la muestra. Es importante destacar que en la última sesión del congreso Bernard Muller, un paciente de ELA de los Países Bajos que ha fundado la empresa Threeway para desarrollar tratamientos contra la ELA, explicó que su compañía ha concluido

un ensayo clínico fase I con una forma oral de Edaravone. Este ensayo demuestra que esta formulación permite la detección de suficientes cantidades de la sustancia en sangre. La compañía ha explicado que va a empezar estudios clínicos fase II/III en los que se incluirá supervivencia como uno de los criterios de evaluación de la eficacia del tratamiento.

El segundo estudio fue presentado por BR Brooks del Carolinas Medical Center de Carolina del norte. Este ensayo clínico fase IB/IIA se centra en el estudio del inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 4 (PDE4) Ibudilast (MN-166) realizado en un único centro (NCT02238626). Los estudios preclínicos previos han demostrado que la inhibición de PDE4 causa una menor activación de la MMP-9, una metaloproteasa que esta expresada únicamente en motoneuronas rápidas que son normalmente afectadas por la ELA. La inhibición de la actividad de MMP-9 causa una disminución de la migración de los macrófagos que resulta en una protección de las neuronas en modelos experimentales. Esta droga es usada como antiinflamatorio para el tratamiento del dolor asociado a neuropatía y se ha ensayado para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Este ensayo es un estudio aleatorizado, doble ciego con control placebo de seis meses seguido por una extensión de etiqueta abierta. Los datos clínicos evaluados son fuerza, ALSFRS-R y disminución de capacidad vital. El ensayo que se está llevando a cabo incluye un grupo de pacientes que no requieren ventilación asistida invasiva y un máximo de cinco años desde el inicio de síntomas de la enfermedad y un segundo grupo de pacientes que requieren ventilación asistida no invasiva y hasta diez años desde el inicio de la enfermedad. El objetivo del estudio es comprobar la seguridad y la tolerancia en los pacientes. Los datos presentados son los resultados de seguridad a los seis meses del ensayo. El ensayo ha sido realizado en un grupo de 36 pacientes que no requieren ventilación y demuestran una seguridad del 86%, comunicando 4 eventos adversos graves, comparado con el grupo placebo. La conclusión es que el tratamiento es seguro y bien tolerado cuando se administra por más de 3 meses. En base a estos resultados el ensayo ha pasado a la fase 2:1 que va a incluir 60 pacientes sin ventilación asistida y 60 pacientes más avanzados con ventilación asistida. Tras su charla, el Dr. Brooks comentó que le gustaría estudiar el efecto de ibudilast a largo plazo, para examinar la seguridad y viabilidad de este fármaco. Cuando se le preguntó al Dr. Brooks sobre si se

debería probar el fármaco en pacientes con una enfermedad de motoneurona más avanzada, con síntomas respiratorios y uso de ventilación no invasiva durante largos periodos, contestó categóricamente que por supuesto, deberían ser incluidos en ensayos clínicos futuros, los cuales son sistemáticamente excluidos de los ensayos clínicos llevados a cabo hasta la fecha y planteó a la comunidad científica la necesidad de revisar los criterios de inclusión de pacientes. Según sus argumentos no es ético excluir a pacientes que podrían mantener una calidad de vida satisfactoria incluso en fases más avanzadas de la enfermedad. Durante las preguntas otros investigadores comentaron sobre este punto de vista posicionándose tanto a favor como en contra

El tercer ensayo presentado ha sido realizado en Japón y fue presentado por el Dr Kaji de la universidad de Tokushima. El estudio fue diseñado para estudiar si el tratamiento con dosis ultra-altas de metilcobalamina (E0302, vitamina B12) es beneficioso y seguro para el tratamiento de pacientes de ELA. Los resultados presentados corresponden a un estudio fase III aleatorizado de doble-cego (CLINICALTRIALS.GOV NCT00444613). Los pacientes recibieron 25mg ó 50mg de metilcobalamina por vía intramuscular comparado con un grupo tratado con placebo. Este estudio se realizó siguiendo los resultados de estudios previos que demostraron que el tratamiento con dosis altas con metilcobalamina tenía un efecto neuroprotector en neuropatía causada por acrilamamida y que incrementa el potencial de la acción muscular en pacientes con ELA. El estudio incluyó 373 pacientes diagnosticados con ELA definitiva, probable o probable con laboratorio. Los criterios de exclusión fueron pacientes con más de tres años de duración desde el diagnóstico y pacientes con capacidad vital (FVC) de menos del 60%. El tratamiento fue suministrado dos veces por semana durante 182 semanas. Los pacientes fueron divididos de forma aleatoria en tres grupos (placebo =123; 50mg=123; 25mg=124). El análisis estadístico de los datos totales finales indicó que no había ninguna diferencia significativa entre los distintos grupos cuando se incluye la muestra total. Sin embargo, el análisis identificó un subgrupo de pacientes que sí que responden al tratamiento indicando que en los pacientes que tenían una ELA de progresión lenta y recibieron el tratamiento antes de los 24 primeros meses postdiagnóstico si presentaban una mejora en los datos clínicos analizados y que los efectos estaba directamente relacionado con la dosis de

tratamiento recibido. En estos pacientes se vio que el tratamiento prolonga la supervivencia en este subgrupo en una media de >600 días comparado con los pacientes que recibieron el placebo. El Dr Kaji explicó que por la tanto se debería realizar un nuevo estudio para demostrar la eficacia del tratamiento en pacientes durante el primer año de diagnóstico en el que se seleccionara a este subgrupo de pacientes. Esto implicaría un ensayo de otros 7 años de duración y así se le planteó a la agencia japonesa del medicamento. Sin embargo la agencia ha decidido que en base a las evidencias del estudio realizado y la falta de tratamientos efectivos contra la ELA no sería ético obligar a la realización de un estudio tan exhaustivo. Por esta razón ha dado permiso para realizar un estudio confirmatorio sin grupo placebo, con el fin de acelerar los estudios y si se confirman los resultados poder aprobar el tratamiento para los pacientes de ELA con metilcobalamina. Durante la discusión que siguió a la presentación se volvió a señalar la idoneidad de realizar una selección previa de pacientes de ELA en base a criterios clínicos y científicos, lo que podría incrementar el éxito de los ensayos clínicos realizados e identificar tratamientos específicos para distintos subgrupos de pacientes de ELA.

El último estudio fue presentado por el Dr. Kim de la universidad de Hanyang en Corea del Sur que comunico los resultados de un estudio clínico fase II para evaluar la seguridad y eficacia del trasplante autólogo de células madre derivadas de médula ósea. Los investigadores suministraron de varias dosis de las células madres de forma intratecal. El estudio realizado en un único centro de forma aleatoria con dos grupos en paralelo (clinicaltrials.go ID NCT01363401) incluyó 64 pacientes (33 en el grupo de tratamiento y 31 en el grupo control) de los que se analizaron 59 pacientes (32 con tratamiento y 27 en el control). Los resultados indican que el tratamiento no causa efectos indeseados y es bien tolerado por los pacientes. Además los datos indican que hay una disminución significativa de la progresión de la enfermedad en el grupo de pacientes que recibieron las células madre. El Dr. Kim resalto que aunque estos datos demuestran una tendencia positiva a la estabilización de los pacientes a corto plazo es necesario que estas observaciones sean confirmadas en futuros ensayos clínicos que aumenten el número de pacientes tratados y sigan la evolución a largo plazo antes de poder llegar a ninguna conclusión sobre la eficacia del tratamiento con células madre.

## LA ALS ASSOCIATION OTORGA A CYTOKINETICS 1.5 MILLONES DE DÓLARES PARA LA INVESTIGACIÓN DE BIOMARCADORES

Cytokinetics, Inc., una compañía biofarmacéutica de última generación centrada en el descubrimiento, desarrollo y comercialización de activadores musculares de primera categoría como posibles tratamientos para enfermedades debilitantes, recibió recientemente una subvención por valor de 1.5 millones de dólares de la ALS Association (asociación americana de ELA). Estos fondos serán decisivos para obtener datos clínicos y muestras de plasma y promover estudios de biomarcadores de ELA en VITALITY-ALS, un estudio clínico de fase III que emplea tirasemtiv, un novedoso activador de músculo esquelético.

Cytokinetics, la ALS Association, y el Instituto Neurológico Barrow estarán trabajando juntos para permitir que las muestras de plasma derivadas de este estudio se añadan al depósito del Consorcio de ELA del Nordeste de EE.UU. (NEALS).

Robert I. Blum, Presidente y Director Ejecutivo de Cytokinetics comentó que estaban muy agradecidos a la ALS Association y a todos los que donaron en el desafío del cubo hELAdo por la subvención para ayudar a la financiación de VITALITY-ALS y por la colaboración con el Instituto Neurológico Barrow para la investigación de biomarcadores. Esta colaboración es una oportunidad extraordinaria para avanzar en el desarrollo de tirasemtiv así como la comprensión científica de los marcadores biológicos que subyacen a la progresión de la ELA a nivel molecular.

El descubrimiento de biomarcadores es una prioridad importante en la investigación de la ELA, y ha sido recientemente testigo de importantes avances en este campo. Están muy contentos de contribuir a esta exclusiva colaboración entre la ALS Association, la industria y el mundo académico en el desarrollo de un proyecto común para mejorar la vida de las personas que viven con ELA a través del avance del conocimiento de la ELA y mediante el desarrollo de nuevos tratamientos potenciales.

El proyecto recién iniciado, VITALITY-ALS (Investigación en ventilación de tirasemtiv y evaluación de índices longitudinales después del tratamiento de un año en la ELA), es un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que tiene como objetivo analizar los efectos de tirasemtiv en comparación con el placebo en la capacidad vital y otras funciones básicas respiratorias en pacientes con ELA. Los investigadores obtendrán muestras de plasma y datos clínicos longitudinales

de los participantes del estudio, que luego se agregarán al depósito del NEALS para el beneficio de la investigación en curso y futuras sobre biomarcadores de ELA.

VITALITY-ALS es el primer ensayo clínico patrocinado por la industria en el que se recoge y se comparan con la comunidad científica de ELA muestras de plasma de pacientes. Es especialmente gratificante cuando los intereses de todos se alinean para servir a los pacientes que viven con ELA y sus cuidadores.

#### Referencias:

**Tan A. "ALS Association Awards Cytokinetics \$1.5 Million for Biomarker Research". *ALS News Today*. 17 de Julio de 2015. <http://alsnewstoday.com/2015/07/17/als-association-awards-cytokinetics-1-5-million-for-biomarker-research/>**

---

### EXPANDIENDO LAS SEMILLAS DE UNA IDEA: LA ELA SERÍA EL PRODUCTO DE LA SIEMBRA DE UNA PROTEÍNA MAL PLEGADA.

Con la ELA, la debilidad muscular casi siempre comienza en una parte concreta del cuerpo, extendiéndose de un modo continuo dicha debilidad a otros músculos de un modo perfectamente ordenado (aunque con un orden variable entre cada persona). Los neurólogos suelen ser bastante buenos a la hora de predecir qué músculos se van a ver afectados a continuación y ligeramente peores en cuanto a predecir cuándo va a ocurrir esto.

Los cambios físicos en el exterior serán el reflejo de eventos ocurridos en "el compartimento cerrado" donde se encuentra el cerebro y la médula espinal. Las últimas técnicas de imagen comienzan a darnos más que una simple imagen sobre lo que está ocurriendo en el sistema nervioso central mientras la enfermedad va progresando, pero aun así será necesario desarrollar más avances tecnológicos.

Las imágenes más clarividentes siguen viniendo de los estudios realizados con tejido postmortem de un increíble valor y donado generosamente.

El segundo día del simposio de ELA en Orlando pudimos asistir a una sesión de investigadores que presentaron las Correlaciones de la Progresión de la Enfermedad con las características clínico-patológicas, enfocándose en cómo comprender la progresión de la enfermedad, el papel de los priones en las enfermedades neurodegenerativas y la relación entre la ELA y la DFT (demencia frontotemporal). Durante muchos años, el Dr. John Ravits (de la Universidad de California en San Diego, EE.UU.) ha estudiado cientos de muestras de tejido de Sistema

Nervioso Central (SNC) procedentes de docenas de casos de ELA. Mediante la comparación cuidadosa de las características patológicas con la sintomatología clínica, ha logrado construir un mapa de extensión de la enfermedad, tanto hacia arriba como hacia abajo en la médula espinal así como desde un lado hacia el otro. Cómo se propaga la enfermedad desde una neurona motora en degeneración a sus vecinas más sanas no es un hecho bien comprendido en la actualidad, pero algunas de las pistas sobre cómo debería continuar dicha extensión, vienen de otra familia de enfermedades neurodegenerativas llamadas enfermedades priónicas. Prión: "proteinaceous infectious particle" (partícula infecciosa de tipo proteico), siendo la enfermedad de origen priónico más conocida la de Creutzfeldt-Jacob (CJD).

Las proteínas priónicas dañan las neuronas mediante su entrada en las células nerviosas y su interacción con proteínas sanas. Provocan que las proteínas sanas cambien su estructura, su forma, convirtiéndolas en proteínas priónicas a su vez, que pueden escapar de dicha célula nerviosa e "infectar" a otra: se trata de un proceso llamado "siembra".

Por lo tanto: **¿por qué la CJD y la ELA son enfermedades tan diferentes si utilizan los mismos procesos de propagación?** Porque se trata de proteínas completamente diferentes las que juegan su papel en las distintas enfermedades. De hecho, un efecto de "tipo priónico" no se limitaría sólo a la ELA, también se cree que ocurre en la enfermedad de Alzheimer. El Dr. Mark Diamond (de la Universidad de Texas) nos ofreció una visión general de cómo una proteína llamada "Tau" parece ser el culpable de enfermedades como el Alzheimer o la Parálisis Supranuclear Progresiva.

El Dr. Diamond ha encontrado que la extensión de la proteína Tau se produce anteriormente a otros signos de daño celular. Él ha desarrollado un sistema de medida de la siembra de Tau entre células y ha encontrado que existen distintas variedades de la proteína Tau que parecen asociarse con distintos tipos de enfermedad. Los distintos patrones de dichas cepas o variedades de Tau podrían ayudar con fiabilidad a acelerar el diagnóstico de Alzheimer en el futuro.

Además, si la proteína implicada en la enfermedad de Alzheimer es distinta, pero el proceso básico de siembra y extensión de la enfermedad es el mismo, entonces se podrían utilizar estrategias similares para distintas enfermedades – cada una con el objetivo de dirigirse a una diana proteica distinta.

Entonces: ¿cuál es la proteína de "tipo priónico" implicada en el desarrollo de la ELA? Hay más de una: se sospecha que SOD1 es capaz de extenderse de célula a célula, pero quien protagonizó esta sesión fue TDP-43, que muestra algunas propiedades estructurales similares a las proteínas priónicas.



Hay uniones estrechas de tipo genético y patológico entre la ELA y algunas formas de DFT con una proporción de pacientes con DFT que desarrollan síntomas de ELA y al revés. El Profesor Bill Seeley (de la Universidad de California) se ha fijado en la parte del cerebro donde se encuentran las neuronas motoras superiores (primera motoneurona), en los pacientes con DFT y observa los signos tempranos de agrupamiento de la proteína TDP-43, el sello patológico ya clásico de la ELA.

Él demostró utilizando escáneres de MRI en pacientes con DFT que la extensión de la patología de un área afectada del cerebro a otra puede estar ligada con la conexión entre estas regiones cerebrales. En otras palabras "lo que está junto unido por cable, muere a la vez".

La esperanza es que si el proceso de transmisión de la enfermedad célula-a-célula se puede comprender, entonces las estrategias para el desarrollo de tratamientos dirigidas a pararlo podrían provocar que la extensión de los síntomas de la enfermedad puede ser ralentizado. Quién sabe – si lo pudiéramos combinar con un diagnóstico más rápido y más temprano, quizá podríamos localizar los síntomas en la parte originaria del organismo donde se producen.

---

## LA DIETA INFLUYE EN LA PROGRESIÓN DE LA ELA ESPORÁDICA.

La dieta ejerce una influencia significativa en el estado de salud de una persona, ya que determina qué nutrientes están disponibles para que el cuerpo funcione correctamente. Dependiendo del equilibrio entre la dieta y la energía, el índice de masa corporal (IMC) también influye significativamente en la salud de un individuo.

Se ha publicado más de una vez que el riesgo de ELA disminuye con una ingesta mayor de antioxidantes y dado que los efectos de la dieta en el desarrollo de la ELA se desconocen en gran parte, Huisman del Centro Médico de la Universidad de Utrecht en Holanda y su equipo han llevado a cabo un estudio que analizó la ingesta de nutrientes en la etapa premórbida y el riesgo de desarrollar ELA esporádica. En agosto, publicaron en la revista Archives of Neurology las respuestas de 674 pacientes con ELA a un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos con 199 preguntas. Como controles, también se les pasó el cuestionario a 2093 personas.

El cuestionario mostró a los investigadores los alimentos que los pacientes consumían y los suplementos nutricionales que estaban tomando antes de que fueran diagnosticados con ELA. Examinando los resulta-

dos, los investigadores fueron capaces de calcular un riesgo de enfermedad basándose en la correlación de las constantes y el consumo de nutrientes.

Curiosamente, el índice de masa corporal presintomático de los pacientes fue significativamente más bajo que el índice de masa corporal de los controles, a pesar de que se observaba que la ingesta energética diaria era mayor en los pacientes que en los controles. Según los datos, los pacientes no eran más activos físicamente que los controles para conseguir la posible descompensación.

Desglosando la dieta de los participantes, los investigadores observaron que un mayor consumo de proteína vegetal, polisacáridos, fibra, y flavonoides condujeron a un menor riesgo de ELA y un mayor consumo de grasas totales, grasas saturadas, grasas trans y colesterol llevaban a un mayor riesgo de ELA. El consumo de alcohol dentro de ciertos límites se asocia también con un menor riesgo de aparición de la ELA.

La combinación de una asociación positiva del alto consumo de energía total, bajo IMC premórbido y alto consumo de grasa, corregido para una actividad física de por vida, apoya un papel de un metabolismo energético alterado antes de la aparición clínica de la ELA. Los pacientes con ELA podrían tener un mayor gasto energético en reposo, de acuerdo con estudios previos. Esto podría explicar la disparidad entre la ingesta de energía y el IMC, pero también que las personas quieran evitar las dietas altas en calorías para bajar su riesgo de ELA esporádica.

### Referencias:

**Huisman MH. "Effect of Presymptomatic Body Mass Index and Consumption of Fat and Alcohol on Amyotrophic Lateral Sclerosis". JAMA Neurol. 2015 Aug 17.**

---

## ESTUDIOS CON CUIDADORES

Aprender a cuidar es algo que vamos aprendiendo a través de la experiencia, aprendemos al observar cómo lo hacen otros, practicamos con los conocimientos adquiridos en la formación que nos ofrecen los manuales, los libros y las personas expertas en el cuidado.

Cada persona y enfermedad es distinta a otra, por tanto, cada cuidado debe adaptarse a las características y circunstancias de esa persona o esa patología. Por eso, cuando se presta cuidados a personas que tienen alguna discapacidad, o que padecen una larga enfermedad, debemos, adaptarnos a sus características y circunstancias personales, pues estas personas han perdido en mayor o menor grado su independencia y requieren de nuestro apoyo para

conseguir vivir de la manera que desean. Ofrecer una serie de pautas y herramientas para cuidar de manera personalizada y tratando de fomentar la máxima autonomía e independencia en las personas que cuidamos, es el objetivo que este resumen de los trabajos presentados en el Symposium Internacional/Allied Professional de ELA en Orlando, el pasado diciembre.

No hay que olvidar que la persona que cuida, debe de sentirse bien haciéndolo. Aprender a cuidar bien pero sin renunciar a su propia vida, ni proyectos, ni a las cosas con las que disfruta. El autocuidado es tan imprescindible, como mejorar el que prestas a la otra persona.

Presentaciones de proyectos hechos en EEUU y Australia nos dieron enfoques de cómo se puede dar un buen cuidado, que necesidades tienen los cuidadores y que aprender para dar una mejor atención. Las encuestas de los diferentes estudios facilitaron la siguiente información:

Necesidad de asesoramiento y apoyo respecto a los beneficios disponibles. Si se deja de trabajar para cuidar, es necesario pensar en el relevo. Garantizar el derecho de tener el cuidador sus propias necesidades satisfechas. Necesidad de apoyo de otros cuidadores que cuidan a un paciente con ELA. Las prioridades de apoyo identificadas en los estudios consisten en "saber la evolución de la enfermedad", "saber con quién contactar en caso de necesidad", "contar con un equipo para ayudar a cuidar", "hacer frente a sus sentimientos y preocupaciones", "tener algo de tiempo libre al día".

Descripción del programa

Los programas de formación realizados por personal especializado, consistieron en indicar el manejo en las transferencias, ayuda con las actividades de la vida diaria y manejo de los síntomas, estrategias de autocuidado y prevención burnout.

Las clases se limitan a grupos pequeños de cuidadores con el fin de permitir a cada cuidador el tiempo suficiente para aprender y demostrar las habilidades propias. Asimismo se crea un ambiente seguro, libre de amenazas para aprender cómodamente. Se consideró la necesidad de separar grupos de cuidadores con y sin experiencia.

Estos programas también contaron con uno piloto de actividades de apoyo a los niños: participar en actividades divertidas, compartiendo estrategias de estímulo y de apoyo con sus padres y abuelos.

Resultados clínicos

- Desarrollo de una herramienta de evaluación de los cuidadores
- Campaña para garantizar la necesidad de evaluar a los cuidadores
- Campaña para el acceso adecuado a la atención de relevo

- Desarrollo de un servicio de bienestar y beneficios Recomendaciones al campo

Importante definir prioridades de manera sistemática y oportuna, que satisfagan las necesidades prácticas y emocionales de los cuidadores que atienden a personas que viven con ELA. Es importante que el cuidador adopte su rol, no siempre identificado como tal. Este punto va a conseguir un beneficio evidente para el paciente que sufre la enfermedad. No hay que olvidar a los cuidadores jóvenes (niños y adolescentes), a los cuales se les presta poca atención. Los estudios apuntan que en EEUU puede haber 1,4 millones de jóvenes cuidadores, menores de 19 años. Los cuales expresan depresión, ansiedad, apoyo social limitado y sensación de soledad en el cuidado. El estudio realizado por la doctora Melinda S. Kavanaugh, PhD, profesora adjunta en la Escuela de Bader de Bienestar Social, de la Universidad de Wisconsin, sobre una encuesta a cuidadores jóvenes fueron sorprendentes. Se describieron los participantes como "felices", "abiertos" y "sentirse libres de hablar de algo que ellos nunca mencionan a nadie, ni siquiera su propia familia", "menos aislados y más apoyados" - simplemente por ser una parte del estudio. Al compartir sus historias, los cuidadores jóvenes se sintieron menos solos y por primera vez, muchos afirmaron que eran "escuchados" y "reconocidos como tales".

La investigación no sólo nos provee datos vitales para el desarrollo de apoyo a estos programas para cuidadores jóvenes, sino que también permite la oportunidad necesaria para que los jóvenes cuenten sus historias como cuidadores de sus familiares que sufren ELA

---

## COMUNICACIÓN EN PACIENTES CON DAÑO COGNITIVO

Los resultados de las últimas investigaciones nos indican que existe daño cognitivo en un 60% de los pacientes con ELA, y que entre un 5 a 10% evolucionan hacia una Demencia Fronto Temporal (DFT), con problemas en las funciones ejecutivas, cambios en el comportamiento, memoria de trabajo, abstracción, rigidez, apatía, representando un desafío para todos los involucrados en su atención, ya que su cuidado, tratamiento, toma de decisiones se hace más difícil, surgiendo la clásica pregunta ¿merece la pena realizar tal o cual intervención?...El trabajo con ellos suele ser poco gratificante para los profesionales, familiares y/o cuidadores. Es importante plantearse en conseguir un mayor bienestar posible para el paciente y satisfacer sus necesidades, evitando un

mayor sufrimiento.

Los cambios hay que identificarlos lo más pronto posible, lo cual permitirá incrementar la toma de conciencia en familiares y acelerar la preparación del documento de últimas voluntades con el paciente, antes que progrese más la enfermedad. La comunicación es la herramienta más importante en este tipo de pacientes, este proceso incluye el QUE y el COMO se maneja la información.

Un estudio realizado en Milwaukee (Wisconsin – EEUU) con una herramienta de comunicación llamada VERA (validation, emotion, reassurance, activity), en español: la validación, la emoción, la tranquilidad y la actividad.

El programa tiene los siguientes pasos:

V = validación.- Intentar entender el mundo interno y emocional del paciente con demencia, evitando imponer otra visión que no sea la suya propia.

E = emoción.- Centrarse en prestar atención al contenido emocional de la comunicación no verbal

R = tranquilizar.- Cualquier acto verbal o no verbal de comunicación que reduce el estrés mediante la demostración de la bondad y optimismo, ofreciendo respuestas a procesos de ansiedad por amenaza física. Proceso humano con personas que sufren.

A = actividad.- Es importante averiguar sus preferencias referente a actividades, ocio, distractores, que les sean útiles, que les permita seguir siendo ellos. Fase de redescubrir a la persona que existe más allá de los síntomas y comportamientos asociados con la demencia.

Esta herramienta de comunicación fue calificada por el personal de enfermería como fácil de utilizar, eficaz y con un impacto de largo alcance para mejorar la calidad en la atención a los pacientes. Este sistema es aplicable a todas las interacciones con el paciente, independientemente de la gravedad de su demencia.

---

## **COMUNICACIÓN DEL DIAGNOSTICO ELA FAMILIAR (FALS) A LOS NIÑOS: PERCEPCION SOBRE LA DESCENDENCIA EN JÓVENES Y ADULTOS**

El consejo genético, se define como el proceso educativo cuya finalidad es la de ayudar a una persona que padece una enfermedad genética y/o a sus familiares en riesgo, a entender las características y consecuencias de dicha patología, sus probabilidades de presentarla o transmitirla y las opciones de prevenirla o evitarla. Brinda información acerca de la enfermedad y ayuda a tomar decisiones informadas. La comu-

nicación de riesgo es un proceso educativo, por el cual, el consejero genético explica cómo se hereda una enfermedad genética y qué probabilidad hay de transmitirse.

Con un diagnóstico de FALS viene la decisión de cuándo y cómo darlo a conocer a los miembros de la familia y seres queridos. Directrices estándares no existen para facilitar a los pacientes con FALS como comunicarse sobre estos asuntos con sus familiares. Algunos estudios informan que las enfermedades hereditarias pueden afectar a la familia entera. Los familiares temen estar en riesgo de padecerla. Se dan diferentes formas de afrontamiento, utilizando cualquier mecanismo de defensa: No juzgan, no lo piensan, racionalizan, no se vienen abajo, lo desplazan, pueden tenerla y lo niegan, evitan alejándose de la familia donde está el miembro afectado. El afrontamiento dependerá de aspectos individuales, psicosociales, culturales y manejo de la comunicación previa en la familia. Un estudio cualitativo muy interesante fue el presentado por la Dra. Samantha Neumann de la Fundación Les Turner ALS de Chicago, donde se examinó la comunicación de los padres con sus hijos sobre el diagnóstico de la ELA y el componente genético de la enfermedad, explorando si había una relación entre la experiencia de divulgación y la toma de decisiones sobre las opciones de pruebas genéticas. El objetivo del estudio fue determinar si existía una necesidad de consejo genético que pueda asesorar a los pacientes FALS acerca de las estrategias de comunicación sobre el diagnóstico y las consiguientes opciones para las pruebas genéticas de sus familiares.

El Programa fue el siguiente: Se hizo una entrevista semiestructura, con preguntas que permitiera identificar como podría influir la evaluación genética en las 8 personas que intervinieron en el estudio. Los participantes tenían un padre con un SOD1 o Mutación C9ORF72 FALS, las edades comprendidas de los participantes se encontraban entre 20 a 33 años.

Resultados clínicos

Los participantes prefirieron una comunicación honesta y abierta durante el proceso información del diagnóstico, pero también reconocieron que se produce un cambio sustancial en el momento del diagnóstico, que "la ignorancia da felicidad". Cada participante tenía una experiencia propia del momento del diagnóstico, sin embargo, siempre estuvo ligada a un sentido de pérdida de control con respecto al futuro. La mayoría de los participantes refirieron sentirse en la obligación de proteger a su familia del dolor emocional y la ansiedad que se experimenta

a partir del conocimiento del diagnóstico.

#### Conclusiones

El realizar o no las pruebas iba a determinar la recuperación del control de sus vidas o la evitación de las mismas para evitar el estrés que les causaría tener más información sobre este tema. La información obtenida de este estudio puede ayudar a los consejeros genéticos a guiar a sus pacientes en el proceso de información y ayudar a los jóvenes miembros de la familia en riesgo a la toma de decisiones de las pruebas genéticas. Hay que tomar en cuenta que el éxito o el fracaso del asesoramiento genético (extremadamente difícil de evaluar) no deben medirse por el efecto que pueda tener sobre la frecuencia de la enfermedad en la población, sino por la capacidad de ayudar a una persona/familia que vive con ELA a resolver sus problemas de acuerdo a sus propias circunstancias.

---

## IMPACTO EMOCIONAL Y ESTRATEGIAS DE AFRONTAMIENTO

Este estudio presentado por Rebecca Axline, Trabajadora Social, Supervisora Clínica del Instituto Metodológico de Houston (EEUU), se basó sobre el stress emocional que viven los pacientes con ELA, como detectarlo, formas de evaluación del impacto, formas de afrontamiento y facilitación de recursos adaptativos.

Un paciente con ELA se enfrenta a numerosas preocupaciones físicas y psicológicas. Va sintiendo la pérdida de fuerza, aumenta su cansancio y fatiga, sus extremidades se van atrofiando, empieza a depender de los demás, siente que pierde el control de su cuerpo, su rol familiar y laboral, sus amigos empiezan a desaparecer, la familia se aleja, no puede realizar sus hobbies ni sus actividades cotidianas, el lenguaje verbal se hace cada vez más ininteligible, la incertidumbre del futuro lo bloquea.

¿Qué está pasando? La persona se encuentra dentro de un proceso de una enfermedad que desconoce, que no puede controlar, y si tiene alguna información sobre ello, es que se trata de una enfermedad discapacitante. Es natural y adaptativo que ante esta situación de riesgo la persona reaccione con ansiedad, se encuentre agotado mentalmente, más irritable, con insomnio, sentimientos de culpa, resentimiento, depresión, enfado y soledad, miedo a estar solo, a la asfixia, a no poder comer, a la muerte y a la depresión. Pero si este patrón de respuesta se

generaliza y se vuelve no discriminativa, lo hace más vulnerable a problemas de base ansiosa. El paciente está aturrido por el bombardeo incesante en su mente de pensamientos, creencias, ideas o conceptos deformados, irracionales o inapropiados acerca de su enfermedad y su verdadera situación. Los sentimientos negativos pueden provenir por la falta de información, pérdida de interés por las cosas y los demás, no poder expresarse, impacto por la nueva imagen corporal, pérdida de control y autoestima.

Es importante abordar estas emociones, con cuidados específicos, para conseguir un proceso adaptativo y de normalización de la situación, sobre todo por lo que implica la pérdida de aspectos físicos, que van mermando poco a poco con su vida. Estos cambios, unidos a la pérdida del rol social y familiar, y de autonomía, influye en la representación que la persona hace de sí misma, por lo que los profesionales estamos en la obligación de proporcionar herramientas educativas e informativas en el ámbito clínico, aumentando un enfoque holístico para el tratamiento de los pacientes que sufren ELA.

La incorporación de técnicas clínicas de atención y herramientas motivacionales puede proporcionar una excelente manera para que las personas con ELA recuperen el sentido de poder elegir lo mejor para ellos y una mayor autoestima.

Al paciente se le facilitará tiempo y espacio para asimilar los nuevos procesos y cambios que se empiezan a generar en su vida. Cada paciente evolucionará de una forma determinada, todo depende de cada persona y sus circunstancias, el grado de percepción que tiene respecto a las amenazas, los efectos secundarios de las escasas medicaciones de las que se dispone, las restricciones psicosociales a que se encuentra sometido y el tipo de apoyo y de recursos sociofamiliares y personales con los que cuenta. Lo que si se debe tener claro es que el proceso asistencial, debe consistir en una atención integral, continuada y coordinada. El plan terapéutico debe ser único e interdisciplinario, donde el paciente participe en todo su proceso, de acuerdo con los principios, valores y contenidos de la Ley de Autonomía del mismo.

---

## **HERRAMIENTAS ÚTILES PARA INICIAR LAS DISCUSIONES AL FINAL DE LA VIDA CON LOS PACIENTES CON ELA / EMN**

La unidad de ELA, de Carolina del Norte en Charlotte, con una atención de más de 200 pacientes y con un equipo multidisciplinar, que además de los clínicos, incluyen trabajadores sociales, psicólogos y apoyo espiritual a los enfermos. El equipo tenía una preocupación creciente acerca del aumento del número de pacientes que estaban recibiendo una traqueotomía en circunstancias de emergencia, sin planificación, ni indicaciones adecuadas, implicaciones que conlleva vivir con una ventilación invasiva, falta de información tanto al paciente como a los familiares, detrimento en la calidad de vida, no solo del paciente sino de sus familiares.

El equipo encargado de la asistencia general decidió tener criterios unificados sobre las decisiones finales de vida de los pacientes e intervenciones que conlleven cambios drásticos en la vida del paciente. En un esfuerzo por unificar criterios y para una mejor educación de los pacientes y cuidadores con relación al final de la vida, se desarrolló dos herramientas que son ahora parte integral y continua de la práctica de este centro. En esta herramienta, se tomaron en cuenta opiniones, preguntas, dudas planteadas por los pacientes y sus familiares.

Criterios sobre la planificación de una traqueostomía, explicando ventajas y desventajas de la ventilación invasiva y posibilidades del ingreso en una Residencia con asistencia en cuidados paliativos

Ventajas de la Traqueostomía:

Proporciona una forma más segura para la función respiratoria

Puede ayudar a mejorar la fatiga

No más mascarillas

Aumenta la posibilidad de conseguir una aspiración profunda de las secreciones

Prolonga la supervivencia

Desventajas de la Traqueostomía:

Técnica invasiva que puede aumentar las secreciones y el riesgo para la infección

El cuidado del paciente es más complejo: 24 horas de cuidado, con cuidadores formados en el manejo de la traqueostomía

El costo de la atención se incrementa significativamente: equipos, medicamentos, hospitalizaciones, cuidadores

El salir a la calle se puede complicar, debido al aumento de los equipos que se tienen que manejar a la vez.

Perdida del habla o el tragar en algunos pacientes, que antes no tenían problema alguno en estas capacidades

Enfermedad progresiva que puede conducir a cautiverio.

Resultados clínicos

Estos documentos han mejorado enormemente la calidad y cantidad de discusiones que tenemos con nuestros pacientes con respecto a decisiones finales de la vida. El criterio nos han proporcionado las medidas objetivas que ayudan a neutralizar la difícil tarea de discutir estas críticas decisiones finales de la vida. Los pacientes que optan por tener la traqueotomía tienen un mayor nivel de estudios y están mejor preparados para el impacto que podría ocasionar en su vida esta técnica. Los pacientes que eligen ya sea para aceptar o declinar su ingreso en un Hospicio (centros específicos para pacientes con patologías que requieren cuidado paliativo) poseen más información acerca de los servicios que ofrecen estos centros y son más realistas en cuanto al beneficio de esta ayuda adicional. Como equipo multidisciplinar, tenemos una mayor comprensión de los síntomas, del rol que va a desarrollar cada disciplina y la posibilidad de ser capaces de trabajar juntos de una manera más coherente.

Recomendaciones para el Campo

El marcar el objetivo y discutir abiertamente, con antelación las situaciones emergentes que conlleva realizar una traqueotomía vs. Hospicio con los pacientes y los miembros de la familia, ayuda a preparar a todos los involucrados para las siguientes etapas de la enfermedad.

---

## **DISTINTAS CONSIDERACIONES SOBRE LA GENÉTICA EN LA ELA ¿CÓMO, CUÁNDO Y A QUIÉN SE DEBEN REALIZAR LOS ESTUDIOS GENÉTICOS? ¿EXISTEN TRATAMIENTOS PLAUSIBLES PARA EVITAR LA ELA GENÉTICA?**

Cada día que pasa en el congreso hay 2 sesiones de charlas que se desarrollan a la vez. En la sesión de la mañana del sábado hubo una simetría en las discusiones que se realizaron en ambas sesiones. Ambas trataban la temática de la herencia de ELA. En una de ellas la temática se centraba en la perspectiva clínica hablando sobre las posibilidades e implicaciones de la realización de estudios genéticos, si hablamos de la

forma hereditaria dentro de una familia. Y en la otra la temática se centró en la exploración de caminos que nos lleven al desarrollo de tratamientos de las formas hereditarias de ELA. Para las personas que tienen una ELA hereditaria no existen en la actualidad tratamientos que ayuden en la prevención de los efectos del gen dañado y que se transmite de generación en generación. Sin embargo, la investigación está encaminada al hallazgo de tales tratamientos. Puesto que estos tratamientos son, por definición, diseñados para alterar el modo de actuación de estos genes defectuosos, colectivamente se les conoce como terapia génica.

### **Terapia génica en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas. Distintas aproximaciones en terapia génica.**

Las 3 charlas de esta sesión en el simposium trataron distintas vías de tratamiento dentro de la terapia génica. Adrian Krainer habló sobre las formas de alterar cómo se leen los genes. Brian Kaspar en la siguiente presentación explicó su investigación hacia los modos de conseguir copias del gen no afecto y saludable y cómo contrarrestar al gen dañado. En ambos casos hablaron sobre trabajos realizados en una enfermedad neuromuscular, la atrofia muscular espinal (AME), sin embargo los principios en los que se basan las propuestas se pueden aplicar en la ELA.

#### **AME – Profesor Krainer.**

En AME hay dos genes implicados en el desarrollo de la enfermedad, uno se llama SMN1 que no es eficaz y el segundo gen es SMN2 que funciona a un nivel muy reducido.

La razón de por qué SMN2 funciona a un nivel reducido se debe a la edición exacerbada del gen una vez que se ha leído, que termina por eliminar la estructura del gen

Se sabe que una razón de esta sobre-edición se debe a un signo que se encuentra en el código y que dice "es correcto cortar este fragmento". Imaginen que se encuentran leyendo una novela en un punto donde podemos ver un encabezado que dice "Esta parte es aburrida" – estaría muy tentado de saltarse dicho fragmento, pero ello podría hacerle perder una parte importante de la trama. La apuesta del profesor Krainer era el uso de los llamados oligonucleótidos antisentido (ASO – antisense oligonucleotide) para eliminar ese encabezado y así obligar a la célula a leer el aparentemente aburrido fragmento de las instrucciones.

Se encuentran en este momento en fase temprana de ensayos clínicos para AME.

#### **Atravesando barreras.**

Hallar un tratamiento que funcione corrigiendo lo que va mal en el organismo y averiguar si será seguro son puntos clave en la investigación. Sin embargo, determinar cómo conseguir que el tratamiento llegue a la zona del cuerpo donde se le necesita, cuánto suministrar, con qué frecuencia y qué ocurre con el mismo posteriormente son cuestiones cruciales también. Se ha realizado muchísimo trabajo para determinar este tipo de consideraciones prácticas en terapia génica. "Actualmente disponemos de la capacidad de dirigirnos específicamente a neuronas motoras y astrocitos – esto era un sueño hace unos pocos años". Los titulares de un número de Science repetían las palabras del profesor Brian Kaspar "Nos dirigimos sobre la barrera y a través de la sangre hacia el sistema nervioso central". Realizó una excelente revisión de los pasos a lo largo de la historia de la terapia génica llegando a donde nos encontramos antes de comenzar con su actual investigación. La baza del profesor Kaspar fue crear un sistema de liberación encapsulado que contiene versiones correctas (sanas) de la copia del gen fallido en AME. También ha comenzado a desarrollar utilizando la misma metodología científica para la terapia génica con SOD1 en ELA. Aún se trata de un paso muy temprano en su desarrollo y no está aún preparado para su puesta en marcha en ensayos clínicos.

#### **¿Por qué los avances en AME son satisfactorios para la ELA?**

El éxito en AME y en la ELA hereditaria sería dirigirse y corregir los genes defectuosos que causan estas enfermedades. En esta sesión se han mostrado 2 formas muy elegantes y distintas formas de realizar estas correcciones. Estas podrían ser útiles a la hora de afrontar los defectos en los genes relacionados con ELA – por ejemplo C9orf72 es defectuoso de una forma muy diferente al gen SOD1.

Tanto AME como la ELA afectan a las neuronas motoras y se ha realizado un considerable progreso en las consideraciones prácticas sobre conseguir que los fármacos alcancen las neuronas motoras del cerebro y médula. En este sentido, esperamos que la ELA se pueda enriquecer de los excitantes resultados preliminares que se han presentado en AME.

#### **"Hacer el estudio o no hacerlo" esa es la cuestión.**

Como he comentado anteriormente, en la sesión

de la mañana del sábado hubo dos sesiones paralelas centradas en el mundo de la herencia en la ELA. En la paralela clínica a la que trató sobre terapia génica (más de índole científico) se habló de las posibilidades e implicaciones de la realización de estudios genéticos.

A día de hoy se ha mapeado un "atlas" gigantesco con todas las localizaciones de mutaciones causantes de ELA. Esto se debe a muchos años de análisis genético y a la secuenciación del ADN de personas con ELA y los miembros de sus familias. Las personas que han ofrecido su tiempo y su ADN han jugado un papel enormemente importante en el apoyo a los investigadores a saber más sobre la ELA, particularmente de las formas hereditarias de la enfermedad. El Dr. Benatar, que habló en esta sesión señaló "hay un deseo e interés en la gente que puede heredar ELA a contribuir en el desarrollo de la investigación en esta enfermedad, si no por su beneficio propio, sí por el beneficio en las futuras generaciones de su familia".

La primera sesión del día 2 del simposium (sábado) se centró por tanto en los estudios genéticos y en el consejo genético. Los esfuerzos en la investigación que se centró inicialmente en ayudar a las personas con ELA y sus familiares y que redundaron directamente en el mayor avance alcanzado en la investigación de esta enfermedad, ahora se han enfocado en las formas en que mejor podamos apoyar a aquellos que deciden realizarse un estudio genético de ELA hereditaria/familiar.

### **ELA hereditaria**

Las formas hereditarias comprenden aproximadamente un 5 a 10 % de los casos totales de ELA. En la actualidad podemos localizar con precisión aproximadamente un 60 a 70% de los casos con ELA hereditaria. Sólo una vez que conozcamos la mutación genética que causa la ELA de una persona podemos estudiar si aparece en otros miembros de la familia.

Los estudios están disponibles para la mayoría de las mutaciones génicas más comunes: SOD1, TDP43, C9orf72 y FUS. Algunas de las mutaciones más raras que causan ELA no disponen de estudios en la actualidad, y aún existen mutaciones génicas que han de identificarse (las que causan ese 30 a 40 % restante). El profesor Chris Shaw (del King's College en Londres) que presentó esta sesión, remarcó que los estudios genéticos son espinosos si no sabemos qué gen es responsable y que "las oportunidades de hallar una mutación son de aproximadamente el 5% si no sabemos qué es lo que estamos buscando".

### **La oferta de estudios genéticos a aquellas personas susceptibles de desarrollar ELA (por los antecedentes familiares).**

Las familias con una historia de ELA pueden someterse a la realización de un estudio genético para aquellos genes que estén ligados a la ELA antes de que aparezca cualquier tipo de síntoma. Esto lo conocemos como estudios genéticos presintomáticos. El estudio de la ELA familiar presintomática (Pre-ELAF) se dirige a aquellas personas que se encuentran en riesgo genético de padecer ELA. El Dr. Mike Benatar, de la Universidad de Miami, presentó un estudio que han realizado en personas con dos familiares con ELA o DFT (demencia frontotemporal – otra enfermedad que es más probable que en la forma hereditaria de ELA esté presente en su árbol genealógico).

Las personas que tomaron parte de este estudio pueden realizar un estudio de las causas genéticas conocidas que puedan estar presentes en su familia. Los que han sido estudiados pueden elegir entre si quieren saber o no los resultados, así en el estudio de Pre-ELAF el Dr. Benatar comentó que un 80% de los participantes quería conocer sus resultados.

Con el transcurso del estudio, estos datos cambiaron debido a la utilización del CONSEJO GENÉTICO. Algunos de sus enfoques fueron comunicar las limitaciones y el conocimiento de los estudios genéticos actualmente y las decisiones que pueden tomarse una vez que sepamos si el resultado es positivo o negativo.

### **¿Cómo pueden ayudar los estudios presintomáticos a la investigación?**

El hecho es que son la clave para aprender más sobre la enfermedad. La observación de las personas en esta fase de la enfermedad (antes de la aparición de los síntomas) puede ayudar a señalar exactamente el inicio y las causas de la enfermedad.

Los estadios tempranos de la enfermedad son los más difíciles y duros de estudiar, debido al largo periodo que lleva diagnosticar la ELA desde que aparecen los primeros síntomas. Saber más de los estadios iniciales puede ofrecernos las mejores oportunidades de hallar terapias y tratamientos de la enfermedad.

### **¿Qué significa esto de hecho para las personas con una historia familiar hereditaria de ELA?**

El resultado positivo en un estudio genético, es decir, la persona porta la mutación estudiada, puede no significar que desarrollará la ELA en el 100% de los casos.

Más aún, saber si uno porta una mutación causante de ELA no cambia el progreso de la enfermedad. Sólo podría ser útil en el caso de que apareciera un tratamiento específico para esa mutación.

Averiguar que una persona pueda tener ELA en unas pocas décadas podría generar la unión de cada calambre muscular o tirón con los primeros signos de la ELA.

¿Qué significa todo esto para los familiares de una persona que tenga ELA esporádica? El profesor Chris Shaw señaló con muy buen tino que es muy delicado saber lo que es ELA esporádica y lo que es ELA hereditaria – la distinción comienza a ser cada vez más confusa y puede dificultarse mucho cuando existe poco o incompleto conocimiento de la verdadera historia familiar de la persona en cuestión.

#### **Estudio genético y consejo genético: el futuro**

Para que los estudios genéticos avancen, algunas partes del proceso necesitan mejorar: Calculando cuándo el estudio es apropiado y cuando no.

Interpretando los resultados – los estudios genéticos pueden localizar variantes génicas (que todos tenemos, nos hacen únicos) pero la dificultad es conseguir pruebas biológicas convincentes que relacionen de forma directa dichas variantes con la enfermedad.

Proveer de seguimiento en el consejo tras haber participado en el estudio y consiguiendo el resultado.

---

#### **UN NUEVO GEN REPRESENTA OTRO PEQUEÑO PASO EN LA INVESTIGACIÓN EN ELA**

Aunque la tecnología ha permitido increíbles avances en el campo de la captura de genes, este argumento se contrarresta con el hecho de que según se conocen más y más genes relacionados con la ELA familiar, hacen que la investigación en los que queden por conocer sea más y más ardua. Esto es en parte debido al hecho de que los genes aún no descubiertos son probablemente mucho más raros (así que se necesitan trabajos de búsqueda mucho más rigurosos) pero el reto real es el hecho de que cada vez hay menos y menos muestras con una causa desconocida disponibles según se hallan nuevas causas genéticas.

La solución a estos problemas subyace en las grandes colaboraciones, compartir el conoci-

miento, la experiencia y por supuesto las muestras necesarias para la investigación es vital.

El Dr. Brad Smith (del King's College en Londres) desveló el último esfuerzo colaborativo entre más de 50 investigadores de 9 países diferentes (incluyendo la Unidad de ELA del Hospital 12 de Octubre en España). Se realizó un estudio llamado secuenciación del exoma, que analiza el 1% aproximadamente de todo el código genético humano donde se encuentran la mayoría de las mutaciones, para buscar genes en varios cientos de casos con ELA familiar donde la causa genética era aún desconocida. Una vez obtenidas las secuencias, compararon sus hallazgos con los de 60.000 individuos cuyas secuencias se encuentran disponibles en bases de datos públicas.

Tras este esfuerzo de búsqueda colaborativa, y tras filtrar los resultados con los datos conocidos de los individuos sanos, se quedaron con una larga lista de posibles genes que causan ELA familiar, que suponen la base de posteriores estudios que se deberán llevar a cabo.

De entre ellos, destacó uno en concreto ANXA11 (que codifica por la proteína anexina 11). Las variantes de los genes también aparecieron en un porcentaje similar en los casos con ELA esporádica, sugiriendo que en algunos casos, puede que actúen más como un factor de riesgo más que como un causante de la enfermedad directo. Esto se sustancia por el hecho de que está asociado con un inicio de ELA relativamente tardío.

No queda aún claro cómo las proteínas mutantes causan el daño a la neurona motora, pero el Dr. Smith mostró los estudios preliminares en cultivos celulares que indicaban que los mutantes parecían encontrarse implicados en dos procesos ligados a la degeneración de neuronas en la ELA (la proteína se une específicamente a la calciclina, en un proceso dependiente de calcio y se requiere para la formación de los corpúsculos intermedios y también para completar la fase terminal de la citocinesis). Paraphraseando una famosa frase acuñada en Cabo Cañaveral, se ha dado "otro pequeño paso" para la ELA. Esperemos que conduzca a la comunidad científica para realizar ese "gran salto" tan deseado.



---

## OTROS ESTUDIOS DE INTERES

---

### TERAPIA CON CÉLULAS MADRE PARA LA ELA

Desde su aprobación en 1996, el riluzol es actualmente el único fármaco disponible con una eficacia modesta en el aumento de la supervivencia de los pacientes. Se han iniciado muchos ensayos clínicos en la comunidad de los pacientes ELA/EMN pero no han alcanzado un nivel de eficacia suficiente.

Mazzini del Hospital Universitario Maggiore della Carità en Novara, Italia y su equipo de colaboradores en el artículo de noviembre publicado en la revista *Expert Opinion on Biology Therapy* examinan en detalle el potencial terapéutico de los diferentes tipos de células madre en trabajos preclínicos (realizados en modelos animales) y clínicos (realizados en el Ser Humano).

Las células madre (CMs) potencialmente se dirigen a varios de los supuestos mecanismos implicados en el inicio y la progresión de la enfermedad. Las CMs podrían actuar en las enfermedades neurodegenerativas reemplazando las células que mueren, aunque también podrían restaurar su función a través de otros mecanismos. En el caso del reemplazo celular, la mejora en la ELA requiere células con las propiedades de las neuronas motoras (MN). Las neuronas motoras pueden generarse *in vitro* (en cultivo en el laboratorio) a partir de células madre procedentes de varias fuentes, entre las que se incluyen las células madre embrionarias (CME), las células madre pluripotenciales inducidas (iPS) y las células madre neurales (CMN). Sin embargo, existen problemas prácticos que podrían limitar el traspaso a la clínica del reemplazo directo a humanos de las MNs. Dadas esas limitaciones parece poco probable que pueda aplicarse en pacientes con ELA. Sin embargo, no sólo las MNs desempeñan un papel claro en la patogénesis de la ELA, también la alteración en la función de los astrocitos (células de mantenimiento del sistema nervioso) promueve sensiblemente la neurodegeneración.

Uno de los principales mecanismos por los que las motoneuronas sobreviven es la liberación de factores de crecimiento (neurotrofinas) por las células gliales, proceso que está regulado. El empleo de varias neurotrofinas tuvo éxito en modelos animales pero no en humanos, estos fracasos podrían estar relacionados con una inadecuada vía de administración. Por otra parte, el trasplante de células madre en el sistema

nervioso produce y libera factores neutróficos y de crecimiento y su eficacia podría mejorarse mediante modificación genética que permita liberar moléculas que promueven la supervivencia de las motoneuronas. El trasplante intratecal (directamente en el interior del líquido cefalorraquídeo que baña todo el sistema nervioso central) espinal de células madre neurales humanas que sobreexpresan VEGF en el modelo de ratón transgénico SOD1/G93A retrasa significativamente el inicio de la enfermedad y prolonga la supervivencia de los ratones.

También, la inflamación crónica desempeña un papel importante en la ELA. El mayor potencial terapéutico de las células madre depende de su capacidad para regular la inflamación y capacitar a las células residentes para favorecer la reparación de tejidos a través de la activación de células madre endógenas o de la modulación del entorno. De hecho las células precursoras neurales y las células madre mesenquimales promueven la inmunomodulación al liberar moléculas solubles y expresar receptores inmuno-relevantes que son capaces de modificar el ambiente inflamatorio. Muchos estudios han demostrado que las células madre pueden suprimir la activación de varias células del sistema inmune innato y adaptativo. Los efectos beneficiosos del reemplazo de las células gliales, el aumento del apoyo neurotrófico y los efectos inmunomoduladores sugieren que las terapias basadas en células madre podrían surtir efecto en la ELA, mediante mecanismos indirectos más que por reemplazamiento celular.

Las células candidatas para una terapia con células madre en ELA deben ser capaces de sobrevivir e influir sobre el ambiente patológico del tejido, incluido las reacciones inflamatorias e inmunes, y migrar a los lugares difusos de neurodegeneración. Además, es fundamental para su aplicación clínica que las células madre sean seguras, y que puedan ser fácilmente aisladas y expandidas.

Las células madre mesenquimales (CMMs) son células madre pluripotentes muy atractivas para la terapia celular en la ELA debido a su gran plasticidad y su capacidad para proporcionar al tejido huésped factores de crecimiento o para modular el sistema inmune del huésped. Las CMMs se han probado en ensayos clínicos fase I y II para diversas enfermedades neurodegenerativas de varias etiologías. Ensayos clínicos para la enfermedad de Parkinson, que emplean tejido fetal primario, han demostrado, aunque con resultados controvertidos, que esta terapia celular podría ser adecuada para enferme-

dades neurodegenerativas, en especial para aplicaciones clínicas.

El descubrimiento de la existencia de células madre neurales (CMNs) en el cerebro de roedores adultos, y el aislamiento de células madre neurales humanas (CMNhs) han allanado el camino a la implementación de terapias celulares empleando las propias células madre del cerebro.

Otra fuente reciente e interesante de células madre para el trasplante clínico está representada por las células madre pluripotentes inducidas (iPS). Las iPS pueden generarse desde tipos celulares somáticos (por ejemplo la piel) a través de la expresión ectópica de un set definido de factores de transcripción adquiriendo las características de células madre embrionarias. Las células iPS humanas podrían representar una fuente ideal de células para la terapia celular dado que las células iPS pueden derivarse del paciente, previniendo el rechazo inmunológico. Sin embargo el uso clínico de iPS está todavía siendo objeto de debate debido a que debe demostrarse su seguridad. Se sabe que las iPSCs tienen potencial tumorigénico además de que dada la posible causa genética de la ELA esporádica podría estar presente la alteración genética en las células madre autólogas (del mismo individuo) derivadas.

A pesar de la gran cantidad de datos positivos con el trasplante de células en modelos animales, los resultados prometedores obtenidos se han perdido al trasladarse a la clínica. Se han iniciado pocos ensayos Fase I/II basados en esta información preclínica.

Uno de los problemas al trasladar los hallazgos preclínicos a nuevos tratamientos para los pacientes con ELA es la falta de reproducibilidad de los estudios preclínicos. Además, el modelo animal más común de la ELA, el ratón SOD1G93A, es un modelo bastante inestable. Muchos de los estudios se han realizado en animales presintomáticos, lo que aumenta las posibilidades de cambiar el curso de la enfermedad, sin embargo no se disponen de test-diagnósticos presintomáticos y las terapias experimentales únicamente pueden emplearse en pacientes con los síntomas ya iniciados.

Además de los ensayos clínicos realizados no se pueden sacar conclusiones sobre la seguridad de las células. Los trasplantes celulares pueden sobrevivir varios años en los pacientes, y sus efectos pueden ser irreversibles. El seguimiento a largo plazo debería considerar la posibilidad de desarrollar un tumor, quistes o fístulas en el lugar del trasplante. Técnicas moleculares de imagen avanzadas como las imágenes de

resonancia magnética (IRM) y en particular las imágenes con tensor de difusión (ITD) permiten una monitorización y la cuantificación del daño producido por el tratamiento. Sin embargo, ninguna de las técnicas puede ser usada in vivo en humanos. La valoración de la integridad y supervivencia de las células trasplantadas, sólo puede obtenerse del análisis post-mortem de la médula espinal.

Los futuros estudios que se dirijan a trasladar a la clínica las células madre podrían resolver algunas cuestiones abiertas. El número de células para ser trasplantadas con el fin de calcular una dosis terapéutica y también máxima tolerable de células antes de que la toxicidad podría llegar a ser un factor limitante.

Otra controversia sobre la terapia con células madre concierne al estadio óptimo de la enfermedad para el trasplante. Los pacientes de ELA podrían beneficiarse del trasplante antes de que la enfermedad se empiece a extender. Sin embargo, la ventana de tiempo es difícil de determinar debido a los complejos mecanismos implicados en la rápida progresión de la enfermedad, la presentación heterogénea, la gran variabilidad fenotípica y la ausencia de biomarcadores que podrían causar un retraso en el diagnóstico. También, se deberían considerar cuidadosamente otras características como la edad, la duración de la enfermedad, la severidad y el tiempo del tratamiento. Existe una tendencia en los ensayos experimentales fase I de inscribir pacientes en fases avanzadas de la enfermedad, en ausencia de cualquier otra opción viable, debido a que pueden estar más motivados y tener un concepto más aceptable de la relación riesgo/beneficio que los pacientes en un estadio más temprano de la enfermedad. Además, las fases finales de la ELA se asocian a un daño significativo de la motoneurona que podría crear un entorno inhóspito para la terapia celular. Los pacientes en las fases tardías de la enfermedad también son más susceptibles a complicaciones quirúrgicas debido a una comorbilidad en la enfermedad.

Otra cuestión abierta es la edad del paciente en el momento de la inscripción en el ensayo, se podría especular con que los pacientes más jóvenes podrían beneficiarse más del trasplante de células madres. Otro tema a tratar sería el número de pacientes que se necesitarían para un desarrollo eficaz del ensayo y cómo cuantificar la respuesta a corto plazo. Lo ideal sería comparar un grupo trasplantado con uno sometido a la misma cirugía pero recibiendo únicamente vehículo. También sería preferible

un diseño controlado, aleatorizado y doble ciego para compararlo con los resultados en pacientes trasplantados de un ensayo clínico abierto, diseño este último adoptado en los ensayos clínicos realizados hasta la fecha.

La terapia con células madre potencialmente es un tratamiento nuevo prometedor para la ELA pero se necesita entender mejor cómo desarrollar tratamientos experimentales basados en células, y cómo implementarlos en ensayos clínicos. Estos estudios requieren la cooperación e interacción de científicos y médicos. Una terapia con células madre, de hecho, será sólo útil si puede llevarse a cabo en una cantidad y con una calidad suficiente para tratar un número significativo de pacientes y además que el coste sea justificable para los proveedores de atención médica y las aseguradoras. Un programa clínico multicéntrico dirigido a ajustar los tratamientos coordinados de trasplante y protocolos parece imprescindible para alcanzar resultados más seguros y predecibles después del trasplante y hacer de la terapia celular una realidad clínica para los pacientes con ELA

#### Referencias:

**Mazzini L, Vescovi A, Cantello R, Gelati M, Vercelli A. "Stem cells therapy for ALS". *Expert Opin Biol Ther.* 2015 Nov 11.**

---

## ALIMENTOS IMPRESOS EN 3D PARA PACIENTES CON DISFAGIA

Anunciadas por muchos como la alimentación del futuro, las comidas impresas en 3D podrían llegar pronto a la mesa del consumidor. El proyecto financiado con fondos europeos PERFORMANCE, PERSONALISED FOOD USING RAPID MANUFACTURING FOR THE NUTRITION OF ELDERLY CONSUMERS, presentó en Bruselas su propuesta de futuro, consistente en comidas impresas en 3D destinadas a personas mayores para las cuales resulta difícil masticar y tragar.

La NASA no es la única organización en el mundo interesada en imprimir alimentos. Si bien esta posibilidad se elige como ideal para los astronautas en sus futuras misiones a Marte, otros sectores de ámbito más mundano también están interesados en la idea. Para los productores de alimentos, la impresión de comida en 3D ofrece la posibilidad de personalizar sus productos de modos prácticamente infinitos y crear comidas para atender cada necesidad alimentaria. Este último uso fue uno de los principales obje-

tivos del proyecto PERFORMANCE, una iniciativa financiada con 3 millones de euros que desarrolló un nuevo método de nutrición para los pacientes mayores con disfagia, esto es, para los que masticar o tragar resulta complicado a causa de patologías diversas. Muchas de las propuestas innovadoras creadas en PERFORMANCE, desde el uso de software de datos para diseñar las comidas hasta un envase activo exclusivo, están ya listas para su comercialización.

A diferencia de las dietas actuales diseñadas para pacientes de disfagia, consistentes en su mayoría en purés y alimentos pretriturados, y que reducen el apetito y conducen a deficiencias nutritivas, la propuesta de PERFORMANCE pasa por reproducir el aspecto y el sabor de la comida 'real' y adecuarlas a las necesidades de cada paciente. El equipo del proyecto explicó que "los alimentos triturados y colados se devuelven a su forma original, adquiriendo así la misma textura y aspecto, pero con ventajas sanitarias".

Los alimentos se enriquecen con nutrientes específicos en función del tamaño, el peso, el sexo y las deficiencias de cada paciente y pueden ajustarse para garantizar una dieta equilibrada. Este proceso está completamente automatizado gracias a un algoritmo creado por la empresa alemana de informática Sanalogic. El sistema vigila el estado nutricional de cada paciente y enriquece de forma automática las comidas programadas semanalmente. El equipo del proyecto predice que la personalización completa de la comida, una labor en la que ahondó PERFORMANCE, será realidad en la era de la Industria 4.0. Aproximarse lo máximo posible a la forma de la comida original fue uno de los principales retos a los que se enfrentó el equipo del proyecto.

"La comida triturada impresa debe quedar firme tras su impresión pero lo suficientemente líquida como para que salga por los cabezales", explicó Pascal de Grood, fundador y director ejecutivo de Foodjet, empresa asociada al proyecto. "Empleamos una tecnología de impresión basada en la impresión por chorro. Un agente gelificante da forma a la comida triturada y colada. Este agente gelificante debe ser compatible con el sistema de impresión, pero este sistema también debe incorporar matrices para alimentos como la carne, los carbohidratos y los vegetales". El sistema se sirve únicamente de ingredientes naturales y un texturizador también natural para que la comida impresa se asemeje lo máximo posible a la comida original. No se deja ningún detalle al azar, ni siquiera los que se salen de los meramente alimentarios. Para evitar los puntos fríos y calientes que

surgen al calentar la comida en el microondas, el Instituto Tecnológico de Dinamarca y los socios italianos FEMTO y la Universidad de Pisa desarrollaron un 'envase activo' consistente en una bandeja hendida con perforaciones reflectoras de microondas situadas por encima y por debajo del recipiente. La propuesta de PERFORMANCE ya se está sometiendo a estudios de mercado y se han llevado a cabo varias catas en residencias para la tercera edad. La gestora del proyecto, Sandra Forstner de Biozoon food innovations GmbH, presentó varios resultados preliminares en el reciente congreso de clausura del proyecto: "Esta semana volvimos a las residencias para probar y validar nuestra tecnología y hemos recabado resultados positivos". Las catas sirvieron para probar el sistema de PERFORMANCE al completo, desde el pedido de comidas personalizadas mediante software diseñado para tal fin hasta la producción y la entrega de productos alimentarios prototipo que se recalentaron y se sirvieron en las residencias. Los resultados preliminares revelan una reacción general positiva ante la forma, el aspecto y el sabor de la comida. El 54 % de los encuestados calificó la textura de la comida como buena, el 79 % consideró que las comidas estaban calentadas de un modo homogéneo y el 43 % optaría por una comida de PERFORMANCE en caso de enfrentarse a dificultades para tragar o masticar.

Matthias Kück, también de Biozoon y coordinador del proyecto, reconoce que la impresión de alimentos en 3D aún debe evolucionar para poder situarse como un proceso viable comercialmente. Añade, sin embargo, que el equipo de PERFORMANCE trabaja para "lograr los progresos necesarios". Esto implica que podría pasar cierto tiempo antes de poner en marcha la tecnología al completo de PERFORMANCE, lo cual no significa que cada uno de los productos desarrollados no se pueda aprovechar inmediatamente. Kück garantizó a los asistentes al congreso de clausura que "aunque PERFORMANCE no llegue al mercado de inmediato, muchos de los productos desarrollados en PERFORMANCE se comercializarán muy pronto por separado".

#### Referencias:

**Cordis. "Alimentos impresos en 3D para pacientes con disfagia". *madrid+d*. 26 de Octubre de 2015.**

<http://www.madrimasd.org/informacionidi/noticias/noticia.asp?id=64871>.

## UNC13A CONFIERE RIESGO DE PADECER ELA ESPORÁDICA E INFLUYE EN LA SUPERVIVENCIA EN UN ESTUDIO REALIZADO EN UNA COHORTE ESPAÑOLA

Para investigar la asociación de variantes funcionales del gen humano UNC13A con el riesgo de padecer ELA, la supervivencia y la tasa de progresión de la enfermedad en una cohorte española de enfermos de ELA, se genotiparon 136 pacientes con ELA esporádica (ELAe) y 487 controles sanos para la variante rs12608932 del gen UNC13A. El estudio fue desarrollado por el grupo de neuromuscular del Hospital de la Vall d'Hebròn en Barcelona, dirigido por el Dr. Josep Gámez. La asociación genética se analizó bajo 5 modelos de herencia. Los pacientes con ELAe (esporádica - sin antecedentes familiares) con el genotipo rs12608932CC tienen un riesgo incrementado de ELA bajo un modelo genético recesivo. Los pacientes de ELAe con un genotipo C/C tienen una supervivencia menor que los pacientes con genotipos A/A y A/C bajo un modelo recesivo. Los genotipos con un alelo C se asocian también a un riesgo incrementado bajo un modelo aditivo. En un modelo de dominancia, los pacientes heterocigotos tienen una supervivencia mayor que los pacientes homocigotos.

La ELA tiene una gran heterogeneidad fenotípica, que es una característica muy relevante en los ensayos clínicos, ya que hay un número grande de fenotipos atípicos, existe la posibilidad de sesgar los resultados. De hecho, hay muchos autores que ya no consideran a la ELA una enfermedad, sino un síndrome. Los genotipos rs12608932 modifican la progresión de los síntomas medidos usando la escala ALSFRS-r. No hay asociación entre la edad de inicio, la topografía inicial (zona de inicio) o la tasa de pérdida de la CVF (capacidad vital forzada).

Los resultados muestran que la variante rs12608932 del gen UNC13A es un factor modificador de la supervivencia y de la progresión en los pacientes de este estudio. Todos los resultados indican que este marcador es un factor de riesgo de sufrir ELA esporádica en la mayoría de las poblaciones europeas. Sin embargo, este riesgo no se ha encontrado en otras poblaciones como Italia, China y Japón.

Además, aunque se propuso que esta variante genética modificara la edad de inicio en

diferentes poblaciones de EEUU y Europa, no se ha observado esta asociación en las cohortes españolas analizadas en este estudio.

#### Referencias:

**Jose Manuel Vidal-Taboada, Alan Lopez-Lopez, Maria Salvado, Laura Lorenzo, Cecilia García, Nicole Mahy, Manuel J. Rodríguez, Josep Gámez. UNC13A confers risk for sporadic ALS and influences survival in a Spanish cohort. Journal of Neurology. (2015). Doi: 10.1007/s00415-015-7843-z.**

---

## DOS PERSONAS TETRAPLÉJICAS MUEVEN UN CURSOR SOLO CON SU CEREBRO

Gracias a un sofisticado sistema de prótesis neurales que decodifican la señal neuronal procedente de personas con tetraplejia, estas pueden controlar el movimiento del cursor de un ordenador. Así se describe en un artículo que se publicó en Nature Medicine en septiembre, en el que se demuestra cómo dos pacientes con ELA logran dicho control, lo que representa el mayor éxito alcanzado en seres humanos hasta la fecha.

En las personas que han quedado paralizadas como consecuencia de un accidente cerebrovascular, una enfermedad neurodegenerativa o una lesión de la médula espinal, la posibilidad de volver a usar los circuitos cerebrales sanos para controlar el movimiento voluntario potencialmente mejoraría su calidad de vida.

Se han realizado ensayos clínicos previos que han demostrado que la actividad neuronal puede ser decodificada para permitir el control del cursor del ordenador y las extremidades robóticas. Sin embargo, hace falta obtener un mejor rendimiento de las prótesis neurales antes de trasladar estas tecnologías a la clínica.

Eso es lo que ha hecho ahora el equipo de la Universidad de Stanford (EE.UU.), coordinado por Jamie Henderson, en dos personas con ELA como parte de un ensayo clínico piloto. Estos dos pacientes habían sido sometidos a cirugía para el implante de microelectrodos en sus cortezas motoras para registrar la actividad neuronal que correspondería a los movimientos de los dedos. De esta forma se puede decodificar y traducir la actividad neuronal.

Los pacientes mostraron un control del cur-

sor neural más preciso y rápido que el obtenido en un estudio previo.

Aunque se requiere más estudios para determinar cómo otros factores, incluyendo las diferentes causas de deterioro motor u otras variaciones entre individuos pueden afectar el funcionamiento de este sistema, los investigadores están esperanzados con estos resultados.

#### Referencias:

**Gilja V, et al. "Clinical translation of a high-performance neural prosthesis". Nat Med. 2015 Oct;21(10):1142-5.**

**"Dos personas tetrapléjicas mueven un cursor sólo con su cerebro". ABC Salud. 29 de Septiembre de 2015. <http://www.abc.es/salud/tecnologia-salud/20150929/abci-paraplejico-cursor-201509281803.html>**

## AYUDAS TÉCNICAS

### 25 AÑOS CON LA GRÚA DE TECHO

Cuando me diagnosticaron esclerosis múltiple, no imaginé nunca que la grúa de techo llegaría a ser una parte esencial de mi vida.

A medida que avanzaba mi enfermedad, empecé a notar grandes dificultades para levantarme de la cama, ir al baño o a la ducha por mis propias fuerzas.

Un día haciendo ejercicios con Roger, mi fisioterapeuta, me caí por segunda vez y fue él mismo quien me habló de la grúa de techo y el arnés de uso autónomo.

El espacio reducido de mi casa y la voluntad de ser autónomo, hizo que optara por esta opción, ya que me permite realizar cualquier movimiento en menor espacio que el que ocupa una grúa de pie. Puedo realizar un giro de 360 grados con un ligero impulso.

Entonces le dije a mi hermano Borja la posibilidad de ir con la misma grúa al baño y a la ducha con la seguridad de no caerme. Él fue quien me animó a adaptar mi casa cuanto antes. Todavía recuerdo sus palabras: "Joaquín, no sé cuál será el mejor momento para acometer la adaptación de la grúa de techo, pero sí te puedo decir cuál será el peor: cuando por tus limitaciones dependas de otra persona totalmente, así que te animo a hacerlo cuanto antes."

Conviene tener prevista la preinstalación de elementos para la autonomía desde el primer momento y de esta forma, cuando sea necesario, ya estará todo preparado.

La grúa de techo me ofrece mayor seguridad en el traslado de la cama al baño u otras zonas, con un único raíl.

La simplificación de movimientos facilita la tarea de mi cuidador, ya que evita los riesgos de lesión.



Además, puedo incorporar el control de la grúa de techo dentro del sistema BJ (con el resto de funciones como puede ser: llamar al ascensor, abrir la puerta de casa, etc).

Esto ha permitido

a mi cuidador, ahora que soy dependiente, manejar la grúa con un mando de BJ.

El mando BJ funciona por radiofrecuencia, por lo que no será necesario que enfoque hacia la grúa.

La colocación de la grúa de techo de Adom que instalamos me ha permitido comprobar los siguientes aspectos que considero importantes para una persona ya muy limitada motrizmente, y por supuesto para cualquier otra persona que esté en una condición más favorable:

1. Los movimientos de elevación y traslación son precisos y suaves.

2.

La percha y los puntos de anclaje del arnés reparten muy bien la presión originada de las ingles y la espalda, de esta forma la elevación



y traslación es más cómoda. Llevo 25 años más tranquilo, ya que he conseguido aumentar mi comodidad y también la de la persona que me ayuda.

#### Más información en:

[www.adom-autonomia.com](http://www.adom-autonomia.com)

[www.errekagruas.com/es/](http://www.errekagruas.com/es/)

Artículo escrito por Joaquín Romero, fundador de BJ adaptaciones y afectado de Esclerosis múltiple.

### UN SISTEMA ISRAELÍ AYUDARÁ A LOS PACIENTES DE ELA A COMUNICARSE POR SÓLO 400 DÓLARES

Hasta ahora todas las soluciones existentes para facilitar la vida de los pacientes pasaban por complicados sistemas con pantallas integradas que facilitaban la comunicación, pero el 70% de los que sufren la ELA no pueden permitírselos. Y ahí es cuando entra en juego EyeControl, una startup israelí que quiere cambiar la vida de los pacientes con su producto: unas gafas portátiles y asequibles que permiten a los pacientes de ELA comunicarse exclusivamente con los ojos. Los fundadores de EyeControl tienen cada uno una historia personal con la ELA: Itai Kornberg y Or Retzkin perdieron a sus abuelos por culpa de la enfermedad, y es por ello que han querido desarrollar un producto para hacerle la vida más fácil a todos aquellos que la sufren. El sistema de EyeControl combina unas gafas computeri-

zadas y una aplicación móvil que, gracias a su algoritmo, traduce los movimientos del ojo a audio o texto.

En las gafas va integrada una pequeña cámara que detecta el movimiento (pestañeos, mirar hacia arriba o abajo, o combinaciones), que es posteriormente analizado por un micro ordenador instalado en las gafas y lo comunica a la app a través de una conexión Bluetooth. Gracias a esto los pacientes pueden expresar necesidades básicas y conforme el aparato va memorizando combinaciones, pueden ir expresando ideas más complejas.

Para conseguir financiación, los socios de EyeControl recurrieron a Indiegogo, la plataforma online de recaudación de fondos. Inicialmente pretendían recaudar 30.000 dólares y en pocas semanas ya habían logrado conseguir 50.000 para el proyecto. El prototipo ya se ha mostrado en numerosos congresos en Israel y ha captado el interés de muchas empresas. Las gafas de EyeControl entrarán en la fase de prueba con una veintena de pacientes en el próximo mes y su precio de venta al público será de unos 400 dólares.

#### Referencias:

<http://www.libertaddigital.com/ciencia-tecnologia/ciencia/2015-12-19/un-sistema-israeli-ayuda-a-los-pacientes-de-ela-a-comunicarse-por-solo-400-dolares-1276564074/>

---

## NUSHIELD Y LC TECHNOLOGIES COLABORAN PARA AYUDAR A LOS PACIENTES A COMUNICARSE A TRAVÉS DE LA TECNOLOGÍA DE SEGUIMIENTO OCULAR EN TABLETAS

LC Technologies, uno de los mejores desarrolladores de la industria del software de seguimiento de los ojos y NuShield, Inc., una empresa de tecnología de protectores y de eliminación del brillo en pantallas, se han unido para proporcionar movilidad comunicativa en pacientes con discapacidad que no pueden comunicarse a través del habla o del movimiento de la mano, tal como es el caso de los pacientes con ELA.

Hasta hace muy poco, se utilizaban monitores LCD grandes y voluminosos con acabado mate en la pantalla debido a que las tabletas ligeras y móviles tenían una superficie brillante con reflejos, que alteran la función de seguimiento del ojo. Es esencial que estas tabletas se adapten, para que se facilite la motilidad del

paciente y el funcionamiento.

LC Technologies pidió a NuShield una solución a este problema concreto. La empresa NuShield instaló una película protectora, NuShield Triple A film, anti-reflejo, anti-microbiana y anti-huella, en la superficie de la tableta para eliminar el deslumbramiento y permitir un fácil manejo. LC Technologies, además, puede ahora cargar su software en plataformas como Asus y tabletas de Microsoft, habilitando aquellos con discapacidades de comunicación. El software Eyegaze Edge permite a los pacientes escribir y realizar tareas utilizando una cámara que sigue los movimientos de los ojos de los usuarios. El software de seguimiento de los ojos utiliza la cámara de vídeo de una tableta para observar el movimiento del ojo, traduciéndolo a los comandos mientras el NuShield Triple A proporciona todas las condiciones necesarias a las pantallas antimicrobianas, antirreflejo y anti-huella para un uso optimizado. En particular, las características antideslumbrantes impiden la transmisión y reflexión del 99% de toda la luz ultravioleta UVB que llega a los ojos de los pacientes.

Esta tecnología puede ser la solución ideal para los pacientes con ELA, lesión cerebral, parálisis cerebral, esclerosis múltiple, distrofia muscular, lesión de la médula espinal, apoplejía, atrofia muscular espinal y accidente cerebrovascular.

#### Referencias:

**Santos I. "NuShield And LC Technologies Collaborate To Help Patients Communicate Through Eye Tracking Technology On Tablets". ALS News Today. 14 de Julio de 2015.**

<http://alsnewstoday.com/2015/07/14/nushield-lc-technologies-collaborate-help-patients-communicate-eye-tracking-technology-tablets/>