

FUNDELA

Boletín Científico 32

El boletín de FUNDELA publica resúmenes y artículos referentes a los últimos avances de la investigación, 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 FUNDELA no asume responsabilidades por la información que contiene este boletín.



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

ALTERACIONES MITOCONDRIALES EN FIBROBLASTOS DE PACIENTES CON ELA

Objetivo: analizar distintos aspectos de la disfunción mitocondrial en fibroblastos de pacientes con ELA.

Tanto con mutaciones en el gen SOD1 como en otros sin mutaciones en dicho gen, a fin de valorar si existen diferencias que permitan orientar un posterior estudio genético de otros genes candidatos.

VALORACIÓN DE LA FUERZA MUSCULAR ISOMÉTRICA

Objetivo: Analizar características del funcionamiento motor a partir de la valoración neuromuscular clínica.

CONSULTORIA EN SISTEMAS ALTERNATIVOS DE COMUNICACIÓN

Objetivo: Las ayudas a la comunicación deben llegar a todos los pacientes que sufren ELA

VALORACIÓN DEL ESTRÉS POSTRAUMÁTICO EN PERSONAS CON ELA, DAÑO CEREBRAL Y CÁNCER

Describir los factores que influyen en la presencia de estrés posttraumático en las personas con ELA y adaptar y/o elaborar procedimientos más adecuados a sus dificultades

BOLETÍN CIENTÍFICO

Actualmente contamos con subvenciones de Asociación ELA Principado, La Caixa, Maxxium España, S.L, Caja Navarra 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/captaBanco.php>

Colaboradores voluntarios de este número:

Dr. Alberto García Redondo

Dra. Teresa Salas

Dra. Cristina González

Dr. Javier Mascias

Dra. María Hernández

Francisco Hurtado

Ana Macias

Pilar Cordero

Dr. Jesús S. Mora Pardina

Dra. María Teresa Solas

Editorial

Sesión de cierre y reflexiones sobre el 20th Symposium Internacional en ELA/EMN, realizado en diciembre de 2009 en la ciudad de Berlín.

El Dr. Meyer, que resumió las sesiones clínicas, dijo que este año, él ha visto una evidente tendencia hacia el tratamiento sintomático y cura de la ELA; una mejora en los cuidados paliativos; un progreso en los ensayos clínicos y en el desarrollo de los mismos; una integración de las tecnologías de la información en los ensayos, el cuidado de los pacientes en la clínica y los cuidados domiciliarios así como el refuerzo de pacientes y sus familias.

El segundo ponente, que realizó un espléndido resumen de las sesiones científicas, fue el Dr. Van den Bosch, quien dijo que "son momentos excitantes para la investigación en ELA". Hace 15 años, aprendimos sobre un error (mutación) en un gen llamado SOD1 que resultó causar el 20% de las patologías de neurona motora heredadas, por lo tanto con forma familiar de la enfermedad (que a su vez suponen el 10 % del total de los casos). Unos pocos años más tarde, se desarrolló el primer y único tratamiento para ELA – riluzole. Y en los últimos dos años, estamos aprendiendo sobre dos nuevas causas de ELA hereditaria – las mutaciones en los genes TDP-43 y FUS. Durante el simposium hemos aprendido más sobre el papel que juegan esos genes en las enfermedades de neurona motora así como del desarrollo de un buen número de nuevos y excitantes modelos animales. También estamos aprendiendo más sobre las causas y constantemente estamos añadiendo datos a nuestro actual conocimiento sobre los distintos procesos de la enfermedad.

El único modo de encontrar un nuevo tratamiento para la ELA y mejorar el cuidado y la calidad de vida para todas las personas que viven con esta enfermedad, es compartiendo estos nuevos conocimientos y colaborando internacionalmente.

Cuando la charla concluyó, tanto investigadores, como clínicos, profesionales de la salud, cuidadores, familiares y pacientes dieron la última despedida a viejos y nuevos conocidos mientras dejaban el auditorio por última vez.

El symposium no es tan sólo un conjunto de presentaciones sobre resultados de investigación. Es más que eso. Se trata de un encuentro de personas con un interés común en la investigación y con la intención de forjar nuevas colaboraciones. Es una reunión de personas procedente de todas partes a lo largo y ancho del mundo. Es un debate de preguntas e ideas para empujar la investigación y hacerla avanzar a un nuevo nivel. Esto es por lo que organizamos el simposium cada año y estamos extremadamente orgullosos de decir que este año ha sido un rotundo éxito.

Desde FUNDELA os animamos a todos los lectores del Boletín científico a que nos acompañéis el próximo año en el congreso, pues además de aprender juntos, seguro que podréis iniciar trabajos en colaboración, tanto con pacientes, como con asociaciones de otros países, especialistas clínicos de todo el mundo y por supuesto, los mejores científicos, tanto de nuestro país como del extranjero.

FELIZ AÑO 2010.

Dr. Alberto García Redondo
Investigador – Unidad de ELA
Centro de investigación
Hospital Universitario 12 de Octubre
MADRID

02

EDITORIAL

SESION INVESTIGACIÓN CLINICA

04

ENSAYOS CLINICOS:
RESULTADOS Y NUEVOS
PLANTEAMIENTOS.

06

ACTUALIZACIÓN EN
LA PRÁCTICA CLÍNICA
Y MEJORA EN LOS
CUIDADOS PALIATIVOS

MEDICACIÓN EN LOS
ÚLTIMOS MOMENTOS
DE LA VIDA

07

FACTORES
SUBYACENTES A LAS
DECISIONES DE LOS
PACIENTES AL FINAL
DE SU VIDA

LUGAR DONDE
QUIEREN PASAR
LOS PACIENTES SUS
ÚLTIMOS MOMENTOS

CUIDADOS ESPIRITUALES
Y SIGNIFICADO DE LA
VIDA

CUIDADOS
ESPIRITUALES
BASADOS EN LA
EVIDENCIA: ¿VERDAD
O FICCIÓN?

08

EJERCICIO ES
UN FACTOR
PREDISPONENTE EN LA
APARICIÓN DE LA ELA.

09

EJERCICIOS
RESPIRATORIOS EN
ESCLEROSIS LATERAL
AMIOTRÓFICA

10

HIPERMETABOLISMO EN
ELA: CONSECUENCIAS
PARA LA NUTRICIÓN

IMPORTANCIA DE
LOS PRONÓSTICOS:
DIVERSOS
PARÁMETROS
NUTRICIONALES EN
PACIENTES CON ELA

COMPLICACIONES
DESPUÉS DE LA
GASTROSTOMÍA
ENDOSCÓPICA
PERCUTÁNEA (PEG) EN
LA ELA

11

INICIO DE
VENTILACIÓN
DOMICILIARIA NO
INVASIVA (VNI) EN
LA ELA

LOS INDICADORES DE
SEVERIDAD HABITUALES
DE LA ELA NO PREDICEN
LA EFICACIA DE LA
VENTILACIÓN CON
PRESIÓN POSITIVA

RESULTADOS
DE ESTUDIO
MULTICENTRICO
SOBRE ESTIMULACION
MOTORA DEL
DIAFRAGMA EN
PACIENTES CON ELA

ESTIMULACION
DEL DIAFRAGMA:
RESULTADOS
PRELIMINARES
SUGIEREN UNA
IMPORTANTE MEJORA
EN EL SUEÑO

09

PERSPECTIVAS
INTERNACIONALES
EN LA DIRECCIÓN
DE CUIDADOS Y
CUIDADORES

SESIÓN INVESTIGACIÓN BASICA

12

PROTEINOPATÍAS

13

GENÓMICA FUNCIONAL

MODELOS DE
ENFERMEDAD
EMERGENTES

BIOLOGÍA DE LA
NEURONA MOTORA

POSTER PRESENTADOS POR GRUPOS ESPAÑOLES

14

TARDBP AND FUS/TLS
MOLECULAR ANALYSIS
IN THE SPANISH FALS
POPULATION.

NUEVA MUTACIÓN
EN EL GEN DE LA
SENATAXINA EN UN
PACIENTE ESPAÑOL
CON ESCLEROSIS
LATERAL AMIOTRÓFICA
ESPORÁDICA

15

EL FRAGMENTO
C DE LA TOXINA
TETÁNICA, MÁS QUE
UN TRANSPORTADOR.
NUEVAS PERSPECTIVAS
EN LA TERAPIA GÉNICA
NO VIRAL EN ELA.

16

TRABAJOS DEL EQUIPO
DE NEUROLOGÍA
Y NEUMOLOGÍA
DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO LA PAZ –
MADRID

SESION INVESTIGACIÓN CLINICA

ENSAYOS CLINICOS: RESULTADOS Y NUEVOS PLANTEAMIENTOS.

En este importante Symposium Internacional sobre Esclerosis Lateral Amiotrófica y Enfermedad de Motoneurona, se han presentado los resultados de diferentes ensayos clínicos, así como el diseño de otros futuros, cuyos resultados se presentarán en sucesivos congresos.

Entre los resultados presentados de estudios y ensayos realizados destacan:

En un estudio fase II, de 12 semanas de duración llevado a cabo con 102 pacientes en 20 centros americanos, se objetivó que la molécula **KNS-760704** puede enlentecer la progresión del deterioro motor en pacientes con ELA; no obstante, se requieren estudios más extensos y de mayor duración. Este ensayo está desarrollado por la compañía farmacéutica Knopp Neurosciences Inc.

Las dos partes del ensayo en Fase II demostraron que **KNS-760704** era seguro y bien tolerado en pacientes con ELA cuando tomaban el fármaco más de nueve meses. Esto quiere decir que el fármaco ensayado se probó en pacientes con ELA durante más de nueve meses y por lo tanto será necesaria la investigación de su seguridad por más tiempo en futuros ensayos clínicos. El ensayo debe demostrar la tendencia sugerente del potencial de reducción del grado de descenso en la capacidad funcional de los pacientes, por ejemplo, por cuánto tiempo los pacientes son capaces de andar sin ayuda, levantar objetos, destreza a la hora de comer, y supervivencia. En la actualidad están planeando un ensayo clínico mayor, en Fase III, para probar la efectividad del fármaco en pacientes con ELA.

Nuevas medicamentos antiglutamatérgicas.

La excitotoxicidad mediada por glutamato es uno de los mecanismos que se han implicado en la degeneración de las neuronas motoras en la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA). El glutamato es el principal aminoácido excitador del sistema nervioso central y actúa favoreciendo la entrada de calcio en las células, tras activar de manera selectiva sus receptores -receptor NMDA (n-metil-D-aspartato) o AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazolepropiónico)-. Su efecto está regulado por proteínas que lo degradan (Glutamato Sintasa) o que favorecen su recaptación desde la hendidura sináptica (Transportador de Amino Ácidos Excitatorios o EAAT). No se conoce con exactitud el papel del glutamato en el desarrollo de la ELA, pero se sugiere que un exceso en la activación de sus receptores podría ser una de los mecanismos que llevan a la degeneración y muerte de las neuronas motoras, como consecuencia de la alteración en la regulación del calcio libre en la célula. De

hecho, aunque no se conoce con exactitud, el bloqueo de la transmisión del glutamato parece ser el mecanismo de acción del riluzol, único medicamento aprobado hasta el momento para el tratamiento de la enfermedad.

En los últimos años se han descrito otras moléculas que mediante la disminución, a través de distintas vías, de esta excitotoxicidad, consiguen proteger a las neuronas de la muerte inducida por glutamato en cultivos celulares in vitro y prolongar la supervivencia en el modelo animal transgénico G93A en ensayos preclínicos.

Estas moléculas son, entre otras, **la ceftriaxona** (antibiótico del grupo de las cefalosporinas de tercera generación que aumenta la expresión del transportador del glutamato en los astrocitos (EAAT2)), **la Memantina** (medicamento anti-Alzheimer que bloquea los receptores del glutamato NMDA) y el **Talampanel** (antagonista selectivo de los receptores AMPA del glutamato).

Con todos ellos se han iniciado ensayos clínicos multicéntricos, con el fin de evaluar su seguridad, tolerabilidad y finalmente su eficacia en el tratamiento de la enfermedad. Durante el congreso se presentaron los primeros resultados de los mismos, que se resumen a continuación.

Los resultados positivos de dos de los tres estadíos del estudio llevado a cabo, en 62 centros de Estados Unidos y Canadá (600 pacientes), con Ceftriaxona para valorar la seguridad y tolerabilidad del fármaco en pacientes con ELA.

En el momento actual se está llevando a cabo el tercer estadío del ensayo para determinar la efectividad de la Ceftriaxona en esta enfermedad.

Respecto al **Talampanel**, es un estudio internacional, que engloba a centros de Norte América (EEUU y Canadá), Europa (España, Alemania, Francia, Italia, Holanda, Bélgica) e Israel, donde se está desarrollando simultáneamente y del que posiblemente a partir de junio de 2010 se conozcan los resultados. La muestra total de este estudio es de 540 pacientes. Previamente a la puesta en marcha de este ensayo internacional, el nuevo fármaco, ha demostrado su seguridad en 60 pacientes, así como su capacidad para retrasar la progresión de la enfermedad. En esta nueva fase, con un número mayor de participantes, se ha de probar que realmente hay un beneficio estadísticamente significativo. Los 540 participantes seguirán tomando riluzol, el único principio activo que hasta la fecha ha mostrado su eficacia para retrasar moderadamente la progresión de la ELA y que también se probó en España a mediados de los noventa. 324 de los seleccionados están tomando la nueva molécula -talampanel- en distintas dosis. A los 216 restantes se les administra un placebo. El

ensayo está planteado como «doble ciego» por lo que ni los participantes ni los investigadores sabrán quienes reciben la molécula que se está probando y quienes toman un placebo.

Se requiere un número tan elevado de participantes porque la esclerosis lateral amiotrófica varía mucho en su expresión de un paciente a otro y no hay un marcador biológico medible que permita objetivar los resultados. La única forma de homogeneizarlo es con un número elevado de pacientes.

En cuanto a la **Memantina**, se comunicó el resultado negativo de este ensayo fase II realizado en Portugal, que incluyó a 63 pacientes tratados durante 1 año.

Los estudios preliminares con **CDP-colina** muestran que se trata de un compuesto seguro y bien tolerado, motivo por el cual se planea realizar ensayos clínicos en fase II/III para comprobar su posible eficacia terapéutica.

Se está llevando a cabo en EEUU un estudio fase IIA, con **Tretinoína y Proglitazona** en terapia combinada con Riluzol para determinar si existe una disminución significativa en la progresión de la enfermedad.

Se adelantó el diseño de un estudio con un anticuerpo monoclonal (**GSK1223249**) que podría promover la neuroregeneración y consiguiente mejoría clínica en determinadas enfermedades neurodegenerativas como la ELA.

Se presentaron también los resultados de un ensayo fase I realizado con **ACE-031**, una sustancia que podría aumentar la fuerza y la masa muscular, que mostraron que se trata de una molécula segura y sin problemas de tolerancia.

Se comunicó la finalización precoz de un ensayo clínico, que se estaba llevando a cabo en EEUU y Canadá, desde el 1 de enero de 2009 con **Carbonato de Litio** por futilidad, la cancelación del mismo ha sido publicado en la página web ALS TDI el 24 de septiembre de 2009, y comentado luego en este Symposium Internacional, Asimismo también se comunicó, tanto desde la Alianza Internacional de Asociaciones de ELA (nov. 09), como en este congreso, la suspensión del ensayo que se estaba realizando en Italia desde Mayo de 2008, mostrando que su uso no indica ninguna eficacia en la progresión de la enfermedad.

Estos estudios determinaron que el Litio en combinación con Riluzol no presenta un efecto tan positivo como el presentado en febrero de 2008, en un artículo de Formai y cols. publicado en la revista PNAS sobre el uso del litio en un pequeño grupo de 16 pacientes italianos con ELA. De acuerdo a este estudio, el carbonato de litio mostró

efectos positivos en la progresión de la enfermedad al igual que en la supervivencia de los pacientes mostrando pocos o ningún efecto secundario.

El litio es un conocido fármaco utilizado para el tratamiento de los trastornos afectivos bipolares, reconocido últimamente como un factor neuroprotector, siendo capaz de reducir los niveles en sangre de los marcadores de estrés oxidativo en la ELA.

Sobre la base de estos resultados del estudio italiano, tan prometedores en una enfermedad de severa progresión, comenzaron varios ensayos clínicos en Italia, EEUU, Canadá, Francia e Inglaterra

En Mayo del 2008, se inicia un estudio Italiano, doble ciego randomizado, con grupo paralelo, dosis-dependiente. El estudio implicaba a 20 centros de ELA Italianos y fue planificado para 15 meses. Los pacientes fueron randomizados con dos niveles de litio en suero; uno idéntico al utilizado por Formai y cols. (0.4-0.8 mEq/L) y el Segundo, más bajo, (0.2-0.4 mEq/L). La dosis más baja se considera habitualmente subterapéutica y ha sido elegida como un pseudo-placebo. Los pacientes también recibieron riluzole. Se reclutaron un total de 171 pacientes. Un análisis intermedio realizado en Octubre de 2009 se encontró que el 60 % de los pacientes no completaron el ensayo (37 debido al fallecimiento-traqueotomía; 35 por efectos secundarios severos; 29 por interrupción debido a la ausencia de eficacia y 2 por disconformidad). El nivel tan alto de interrupción del ensayo (2, 5 veces más que el observado en otros ensayos sobre ELA) y la elevada toxicidad del medicamento en pacientes con dificultad respiratoria (FVC < 80%) impulsaron al comité directivo a interrumpir el ensayo. Los datos recogidos del estudio demuestran que ninguna de ambas dosis difieren significativamente en la supervivencia, progresión, frecuencia, severidad de la enfermedad, ni tipo de efectos secundarios. Es más, comparándolo con el registro de los datos sobre ELA de Piemonte and Valle d'Aosta Register la supervivencia de pacientes que recibieron ambas dosis fue idéntica a la observada en estos registros indicando que el ensayo con litio no produjo ningún efecto positivo en la supervivencia de los pacientes participantes.

Se inicio otro ensayo abierto terapéutico aleatorio que incluyo a 28 pacientes tratados en EEUU (grupo 1) y 27 pacientes en Francia (grupo 2), que generó un enorme interés en muchos pacientes de ELA a pesar del desconocimiento en la eficacia y seguridad del medicamento. **Resultados:** En el Grupo 1, Cinco detuvieron prematuramente el tratamiento (menos de 3 meses después del inicio del mismo), debido a la intolerancia. Dos pacientes murieron durante el tratamiento. En el Grupo 2, Seis detuvieron el tratamiento antes de tiempo: dos presen-

taban intolerancia, tres percibieron un rápido deterioro y uno murió repentinamente. Cuatro pacientes murieron durante el tratamiento en los siguientes 7 meses. La tasa de pérdida de peso fue mayor en los pacientes que estaban tomando el litio en comparación con la tasa de la pérdida de peso antes de litio. La tasa de disminución de ALSFRS después del tratamiento de litio también fue mayor en comparación con los resultados previos al inicio del tratamiento con litio.

Conclusión: La experiencia de la terapia con litio en pacientes con ELA ha mostrado una tendencia al aumento de la pérdida de peso. Esta pérdida de peso debe tenerse en cuenta como posible factor que condiciona un empeoramiento global. Además, hubo varios pacientes que fallecieron durante la terapia con litio.

Paralelamente a estos ensayos se inicio otro estudio observacional con Litio, llevado a cabo por Internet, por la empresa PatientsLikeMe.com, la cual tiene una web que posee un sistema de recogida de autoreportes de los pacientes. Se registraron datos de 73 pacientes que informaron tomar litio durante al menos 12 meses y fueron comparados con 365 controles que no tomaban litio. En los resultados publicados de este estudio realizado de forma abierta, no se observó diferencia significativa en la puntuación de la escala ALSFRS-r.

CONCLUSIONES DE ESTOS ESTUDIOS CON LITIO:

Los procesos terapéuticos en general han demostrado serios problemas: número pequeño de pacientes, las dosis variables, ningún estudio previo en animales, toxicidad del medicamento, problemas en los diseños y ejecución de los estudios. Como dijo el Dr. Robbrecht en su conferencia inaugural “NO VOLVAMOS A COMETER MAS ERRORES EN LA PUESTA EN MARCHA DE TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES, QUE CREEN EXPECTATIVAS EN LOS PACIENTES Y QUE POR FALTA DE DISEÑOS ADECUADOS SE COMETAN ERRORES IRREMEDIABLES”

ACTUALIZACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y MEJORA EN LOS CUIDADOS PALIATIVOS

Los temas más importantes de esta sesión fueron que en la actualidad hay una más amplia utilización de la práctica clínica y tratamientos basado en la evidencia. La ponencia del Dr. Simmons fue extremadamente útil puesto que exponía que: los clínicos deben dar información clara y coloquial sobre el acceso a los equipos, el apoyo emocional y la condición misma de la enfermedad de manera oportuna y en los momentos adecuados. La mayoría de los últimos estudios realizados en EEUU, Canadá y el Reino Unido, respecto a la actualización de

las nuevas prácticas médicas, indican la necesidad de mejorar, agilizar y poner en marcha los apoyos ventilatorios, el momento óptimo para indicar la Gastrostomía, manejar el impacto que estas intervenciones producen en los pacientes y a su vez el beneficio para los mismos en su calidad de vida y la supervivencia, el efecto de la vitaminas y suplementos alimenticios, el valor del control sintomático y la necesidad de los cuidados paliativos. Todos estos cuidados deben ser proporcionados en centros especializados o Unidades Multidisciplinares e interdisciplinares de ELA.

Directrices de éxito requieren de procesos que desarrollen sistemas que los cuales se van a reflejar en un coste efectivo en el cuidado de los pacientes. Las barreras que tenemos que vencer, dice el Dr. Simmons, incluye:

- Evidencia insuficiente
- El coste de la información tecnológica, una percepción que amenaza la autonomía de los médicos
- Una tradicional repartición de los cuidados de salud y las competencias prioritarias

De forma creciente las asociaciones médicas ayudan fundamentalmente a la investigación en calidad, seguridad y tolerancia. El éxito de las medidas de calidad y la mejora se podría conseguir con la implementación de bases de datos, desarrollo y promoción de los mismos, conseguir redes de trabajo entre profesionales, adoptando culturas de responsabilidad del trabajo a seguir, búsqueda de innovaciones médicas, sistemas que se incorporen y contextos que sean efectivos en calidad / precio.

Es tranquilizador encontrar que hay aspectos similares concernientes a los equipos multidisciplinares y al apoyo para los cuidadores proveniente de un alto número de diferentes países a pesar de las diferencias culturales.

MEDICACIÓN EN LOS ÚLTIMOS MOMENTOS DE LA VIDA

El Dr. Oliver, médico inglés de atención primaria, que lleva investigando en Cuidados Paliativos, desde 1998, llevó a cabo un estudio realizado con pacientes de ELA Irlandeses e Ingleses demostrando que la medicación para un adecuado manejo de los síntomas al final de la vida, es generalmente administrada en unidades de cuidados paliativos. Concluye su estudio indicando, que las dosis utilizadas de morfina en pacientes con ELA, son similares a otros estudios realizados en pacientes con cáncer. Las dosis utilizadas no son ni mayor ni menor que los promedios utilizados en otros grupos de pacientes terminales Por lo que los profesionales de

la salud pueden sentirse seguros de la administración de esta medicación al final de la vida de los pacientes con ELA. Pacientes y familias también pueden sentirse reconfortados que con un buen manejo de los síntomas y el óptimo uso de la medicación en los últimos días de la vida, los pacientes con ELA, suelen morir en paz.

FACTORES SUBYACENTES A LAS DECISIONES DE LOS PACIENTES AL FINAL DE SU VIDA

El Dr. S. Sorg de la Universidad de Ulm – Alemania, demostró en un estudio que la actitud hacia el sostenimiento o prolongación de la vida y el acortamiento de los tratamientos podría no estar relacionado con la enfermedad propiamente dicha, sino a factores personales o psicológicos del paciente. Es posible mantener durante todos los estadios de la enfermedad, una alta calidad de vida y bajos niveles de depresión. Los resultados pueden contribuir a un debate general acerca de la legislación del suicidio asistido. El centro de este debate debería ser la necesidad de asegurar todo soporte posible a pacientes con ELA con la finalidad de mejorar su bienestar y predisposición hacia el estadio final de esta enfermedad.

LUGAR DONDE QUIEREN PASAR LOS PACIENTES SUS ÚLTIMOS MOMENTOS

Un estudio realizado en el centro de Investigación y Cuidados en Preston – UK, determinaron que entre el 80 y 90% de los pacientes ingleses estudiados expresaron su preferencia por morir en casa, sin embargo el 60% muere en el hospital. Los resultados de esta investigación sugieren que los pacientes tendrían mayor oportunidad de recibir cuidados en su lugar preferido, si ellos realizaran un testamento vital indicando su preferencia de donde quieren pasar sus últimos días.

Investigaciones adicionales deberían ser llevadas a cabo, sobre estas últimas voluntades, de tal forma que se pueda recoger estos deseos de la interrupción en la administración de los cuidados hospitalarios para pacientes con ELA en fases terminales, evitando de esta forma el ingreso involuntario de los mismos en lugares no elegidos por ellos.

CUIDADOS ESPIRITUALES Y SIGNIFICADO DE LA VIDA

Otro estudio alemán, acerca de la pérdida del significado de la vida, nos indica que esta sensación es uno de los factores más importantes a tomar en cuenta y es determinante ante el advenimiento de la muerte. En un primer estudio se evaluó la relación entre los valores personales y la percepción individual de la calidad de vida en 28 pacientes con ELA y 36 con cáncer avanzado. Los valores más importantes encontrados fueron: benevolencia, automanejo, universalidad, mientras que el poder lograr los objetivos y la estimulación para conseguir estos fueron los menos importantes. Los valores existenciales, religiosos, morales, trascendentales cobraron más importancia que los valores de automatización, actos voluntarios, físicos, corporales, en la mayoría de los pacientes estudiados. Los pacientes que están dentro de programas de cuidados paliativos obtuvieron puntajes significativamente más altos en valores de benevolencia y significativamente más bajos en valores de automotivación. No hubo diferencias significativas al respecto entre pacientes con ELA y Cáncer. Los resultados observados en los valores altos de autotrascendencia o existenciales podrían estar relacionado a procesos psicológicos adecuados de afrontamiento, respecto a la enfermedad, en los pacientes estudiados.

La salud y el trabajo resultaron ser menos importantes para pacientes con ELA, sin embargo puntuaron significativamente las relaciones con otras personas (familia, amigos) y las actividades de tiempo de libre. Esto podría estar relacionado al “Cambio de Respuesta” durante el progreso de la enfermedad, un cambio en los estándares internos.

La toma de conciencia, el encontrar un significado más filosófico de la vida en pacientes con ELA que están en riesgo de claudicación, les puede ayudar a encontrar recursos alternativos en dirección a prevenir o evitar situaciones de sufrimiento ante el advenimiento a la muerte.

CUIDADOS ESPIRITUALES BASADOS EN LA EVIDENCIA: ¿VERDAD O FICCIÓN?

La dimensión espiritual es idiosincrásica de la condición humana y además posee un carácter universal. El campo de la espiritualidad incluye temas o asuntos relacionados con significados, tras evidencia, conversión y relación dependiendo del individuo. Lo espiritual se relaciona con asuntos esenciales en los cuidados paliativos, calidad de vida, reconciliación familiar, conciencia de la muerte. A nivel de expresión puede presentarse en forma de esperanza, ansiedad, serenidad, aislamiento o depresión.

¿Hay alguna evidencia en la cual se base el cuidado espiritual?

el cuidado espiritual es una parte esencial de la medicina holística aunque los métodos profesionales de intervención en cuidado espiritual parecen no estar muy claros, ya que la experiencia espiritual es compleja. Algunos estudios muestran la importancia de la espiritualidad del paciente en la toma de decisiones de tratamiento hacia el final de la vida. Herramientas para medir la espiritualidad trabajan con varias estructuras de la espiritualidad dependiendo del resultado esperado. Especialmente en pacientes con ELA estas estructuras incluyen un entendimiento de la espiritualidad, como un recurso a ofrecer al paciente, como un área de conflicto o de sufrimientos o como una búsqueda de significado mientras se acercan a la muerte.

Los cuidados espirituales no solo se deben enfocar en la espiritualidad del paciente, sino también en la de los profesionales de la salud. Algunos estudios ya señalan su importancia, contestando así de que el entrenamiento en asuntos espirituales tiene sentido.

¿Exactamente que hace un proveedor de cuidados espirituales en una intervención existencial dirigida a personas enfrentándose a una enfermedad grave? Aun no existen condiciones de ofrecer esta dimensión de una forma sencilla y operativa. Es necesaria una formación de cierta calidad y de características específicas en el cuidado espiritual propio y dirigido a los pacientes y sus familiares así como la posibilidad de disponer de herramientas-recursos concretos para saber detectar las necesidades espirituales y como poder acompañar a los pacientes en este campo.

Los profesionales de la salud tienen serias dificultades para hablar abiertamente de las necesidades espirituales ya que se asocian a la muerte inminente.

Los asuntos espirituales son parte integral de la persona sea o no profesional de la salud, la pregunta aún no tiene respuesta, quien (de que profesión) debería proveer los cuidados espirituales. Asimismo surgen más interrogantes respecto a este punto, como: ¿Es el cuidado espiritual –administrado por los profesionales de la salud- otra herramienta que pudiera ayudar a mejorar a los médicos su relación con los pacientes hacia un mejor entendimiento de ellos como personas?, ¿Debería ser la administración de cuidados reservada a las religiones?. Muchas interrogantes aun están por contestar con relación a este tema.

Este estudio realizado en la Universidad de Munich sobre **Cuidados Espirituales basados en la Evidencia: ¿Verdad o Ficción?** Ha abierto muchas expectativas y nos invita a profundizar en este interesante tema.

EJERCICIO ES UN FACTOR PREDISPONENTE EN LA APARICIÓN DE LA ELA.

Existe un debate muy marcado sobre si el **EJERCICIO ES UN FACTOR PREDISPONENTE EN LA APARICIÓN DE LA ELA**, sobre todo derivado de los estudios realizados entre los jugadores Italianos de fútbol, durante el siglo pasado.

A diferencia de otras sesiones, esta comenzó con un debate sobre el papel que juega el ejercicio en la ELA, con un estudio italiano donde sus argumentos eran a favor y otra estudio Holandés en contra. Este hecho es muy instructivo pues ambos ponentes pueden utilizar la misma evidencia científica, pero con diferentes y opuestos propósitos. A continuación indicamos los dos estudios:

1º ESTUDIO ITALIANO:

Las causas de la ELA en los casos esporádicos sigue siendo desconocida. Entre las posibles causas, el ejercicio físico, incluyendo el deporte, se ha considerado un factor predisponente. En varios estudios epidemiológicos, se evaluó la relación entre la ELA y la actividad deportiva. La mayoría de estos estudios demostraron un mayor riesgo en aquellos pacientes con actividad física pesada, con un ratio de 1,5 a 2. Si bien estos datos tienden a apoyar la teoría de un cierto efecto de riesgo de la actividad física en la ELA, estos estudios presentan varios escollos, incluyendo la selección de los casos y los controles, la definición operativa de los diferentes grados de actividad y el posible efecto de factores de confusión.

Según algunos estudios la actividad física puede estar asociada con la edad de inicio de la ELA. Los estudios de cohorte sobre los deportistas profesionales (fútbol, ciclismo, fútbol americano, baloncesto) no demostraron ningún efecto específico de la actividad deportiva profesional, siendo sólo los profesionales del fútbol a los se les ha relacionado con la ELA. Sin embargo, en este estudio, la temprana edad de inicio de la ELA en jugadores de fútbol podría indicar un efecto de anticipación de la presentación relacionada con la ELA. La actividad física podría aumentar la degeneración de las neuronas motoras debido a la estimulación de las motoneuronas en un entorno previo excitotóxico existente. Además, la actividad física puede dar lugar a aumento de la muerte de las motoneuronas a través de un desequilibrio entre la formación de radicales libres y los sistemas de depurador de radicales, con el consiguiente aumento del estrés oxidativo.

Los datos sobre los modelos preclínicos de la ELA son intrigantes. En un estudio comparativo de los ratones SOD1G93A enriquecido vs. estándar se observaron

mejoras en el rendimiento motor en la fase preclínica, pero se observó una edad más temprana de inicio de los síntomas y una disminución en la supervivencia en ratones hembra. Este hallazgo ha sido explicado por el aumento de las tasas de excitación de la neurona motora y el aceleramiento de la excitotoxicidad. En otro estudio, utilizando el mismo modelo animal, la resistencia de los ratones machos entrenados, provocó un aceleramiento de la muerte en comparación con los ratones sedentarios. Por el contrario, otro estudio demostró que el ejercicio regular aumentó significativamente la vida en ratones macho con la mutación SOD1.

Los datos sobre la actividad física y ELA son todavía demasiado escasos y contradictorios para poder dar una conclusión firme. Son necesarios futuros estudios epidemiológicos bien diseñados, donde se pueda observar la actividad física, además de estudios sobre el efecto biológico posible de la actividad física en las neuronas motoras.

2º ESTUDIO HOLANDES:

La noción de que el ejercicio podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de ELA ha sido apoyada por el caso de Lou Gehrig, el famoso jugador de béisbol estadounidense con ELA que dramáticamente se puso de manifiesto durante un partido cuando golpeaba la bola. La relación entre el ejercicio y ELA ha sido sugerido por los investigadores italianos, que hicieron un estudio retrospectivo de la incidencia de ELA en todos los jugadores profesionales de fútbol de Italia de la serie A y B en el período comprendido entre 1970 y 2001. El riesgo de desarrollar ELA fue más alta. En un estudio prospectivo y extenso de la cohorte original que identificaron 2 nuevos casos. La media de inicio fue de casi 20 años menor en comparación con estudios poblacionales. Es interesante tener en cuenta que no se identificó ELA en los cohortes de control de gran parte de las pistas de ciclismo profesional y jugadores de baloncesto. Si existe una relación entre el ejercicio y ELA, no puede deducirse de estos estudios. Nosotros no encontramos ninguna relación entre la actividad física y la ELA esporádica. Sin embargo, el aumento de actividades de ocio se asocian con la edad de inicio. Esto sugiere que las actividades de tiempo libre en una población en riesgo de desarrollar ELA podría acelerar su aparición.

Estudios experimentales en ratones *InhSOD1* no han sido muy útiles para responder a esta pregunta. El ejercicio puede ser incluso beneficioso en términos de supervivencia. Un efecto beneficioso del ejercicio se ha demostrado en otras enfermedades neuromusculares, por ejemplo, Síndrome de Guillain-Barré, Miastenia Gravis y algunas Distrofias Musculares. Los factores psicológicos pueden desempeñar un papel importante. Dos

Revisiones del Grupo no lograron demostrar un efecto beneficioso de los programas de ejercicios sobre la capacidad funcional en pacientes con Neuropatía Periférica o Enfermedad Muscular. No hubo efectos adversos. El entrenamiento aeróbico no fue bien tolerado en los pacientes con Enfermedad de Kennedy.

La ELA se considera una enfermedad multifactorial con factores de riesgo identificados, los cuales incluyen el sexo masculino, tabaquismo y factores genéticos. Durante los últimos 5 años se ha revelado que hay otros factores genéticos implicados. La excitotoxicidad por diversas causas puede inducir la muerte neuronal. La disfunción mitocondrial puede ser una vía final común. La alteración del transporte axonal puede ser un mecanismo secundario. Cuando la reinervación falla, aparece debilidad muscular en la ELA. La excitación neuronal prolongada en la Epilepsia puede conducir a Paresia, pero no a un déficit permanente en sí mismo. En conclusión, el ejercicio no puede ser considerado responsable del desarrollo de ELA.

EJERCICIOS RESPIRATORIOS EN ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

La insuficiencia respiratoria es la principal causa de muerte en la ELA. La ventilación no invasiva y la gastrostomía aumentan la supervivencia y calidad de vida en esta enfermedad. Sin nuevas intervenciones farmacológicas eficaces, es fundamental desarrollar programas para mejorar la función respiratoria.

Objetivos: Los autores buscan poner a prueba un programa de entrenamiento de la musculatura respiratoria en la ELA

Métodos: Los pacientes fueron randomizados en 2 grupos: grupo de carga eficiente (G1) y grupo sin carga eficiente (G2). Sin embargo, los pacientes en el G2 también realizaron el ejercicio con carga eficiente en los últimos cuatro meses (retraso en estudio de diseño).

Resultados: Se ha observado una mayor puntuación en la escala de ALSFRS y disminución MVV (volumen ventilatorio máximo) en el G2, en los primeros cuatro meses. No se encontraron otras diferencias. Todos los pacientes en ambos grupos describieron un mejor control voluntario sobre la dinámica respiratoria.

Discusión y conclusiones: El ejercicio es controvertido en la ELA. En este estudio, los pacientes de ambos grupos refirieron una mejoría subjetiva en el control voluntario de la ventilación, así como una tendencia a unos mejores resultados en el G1. Este estudio concluye con indicaciones claras de que el ejercicio aeróbico moderado está relacionado con una mayor supervivencia y mejor calidad de vida.

HIPERMETABOLISMO EN ELA: CONSECUENCIAS PARA LA NUTRICIÓN

La ELA es cada vez más reconocida como un trastorno multisistémico. Más allá de la neurodegeneración, los pacientes con ELA presentan alteraciones de la homeostasis de la energía, incluyendo un aumento del gasto de energía (hipermetabolismo) e hiperlipidemia. Tales anomalías se encuentran también en la ELA de los animales modelos, lo que sugiere que son intrínsecas a la enfermedad. Más importante aún, es que al aumentar el aporte energético de los Ratones mutantes SOD1 mitigó sus síntomas y el aumento de lipemia mejoró la supervivencia en una cohorte de 385 pacientes con ELA. La importancia de estos hallazgos para la definición de posibles estrategias terapéuticas y mejorar la nutrición de los pacientes de ELA se discuten, junto con los nuevos resultados que muestran que el hipermetabolismo muscular es de por sí suficiente para conducir a la degeneración de la motoneurona.

IMPORTANCIA DE LOS PRONÓSTICOS: DIVERSOS PARÁMETROS NUTRICIONALES EN PACIENTES CON ELA

La malnutrición se ha demostrado asociada a una pobre supervivencia de los pacientes con ELA. La desnutrición puede ser evaluada fácilmente con el % de pérdida de peso o índice de masa corporal. Otros métodos más sofisticados han sido utilizados para evaluar el estado nutricional de los pacientes con ELA. De ellos, el análisis de la impedancia (magnitud física del tejido al paso de una corriente) ha sido validado para evaluar la masa magra o composición corporal y la evaluación del ángulo de fase (fracción de un ciclo desde que un voltaje pasa por un punto determinado), un marcador que refleja el estado nutricional y la alteración de la membrana celular.

Objetivo: Evaluar la importancia en el pronóstico de forma independiente de los parámetros nutricionales en la supervivencia de los pacientes que sufren de esclerosis lateral amiotrófica.

Métodos: El estudio incluyó todos los pacientes con disposición. La evaluación nutricional se llevó a cabo durante su seguimiento en el centro de referencia ubicado en la ciudad de Limoges - Francia. Las variables evaluadas fueron el índice de masa corporal, el peso, la piel, espesor del pliegue tricípital, masa muscular media del brazo, la masa magra, los trastornos de la hidratación (extracelular a razón de agua intracelular (E / I)). Se utilizó el Modelo de riesgos proporcionales de Cox para realizar un análisis de supervivencia desde el momento del diagnóstico hasta la muerte o la finalización.

Resultados: De los 175 pacientes, se identificó que el

aumento en el ángulo de fase es significativo e independientemente asociado con una mejor supervivencia y que los trastornos de la hidratación (agua extracelular a intracelular (cociente de E/I) del crecimiento) se asociaron significativamente con una menor supervivencia.

Discusión: La identificación de nuevos factores pronósticos de ELA puede ser útil para los médicos para supervisar el estado nutricional de los pacientes de ELA y para que los investigadores enfatizen en nuevas hipótesis sobre la fisiopatología de la enfermedad

COMPLICACIONES DESPUÉS DE LA GASTROSTOMÍA ENDOSCÓPICA PERCUTÁNEA (PEG) EN LA ELA

La PEG debe ser colocada mientras que la capacidad vital del paciente está por encima del 50% del valor teórico para garantizar una óptima seguridad y eficacia.

Objetivos: Evaluar los predictores de la respuesta y la supervivencia después de la colocación de PEG.

Métodos: Los pacientes con ELA probable o definitivo vistos entre enero de 2006 y abril de 2009 fueron identificados por revisión de las historias clínicas. La capacidad vital forzada (FVC), la puntuación de la ALSFRS, la dieta y el índice de masa muscular (IMC) fueron capturados en el momento del diagnóstico y en el momento del procedimiento. Se anotó la presencia de cualquier complicación (pulmonar, PEG-relacionadas, la estancia hospitalaria prolongada, la traqueostomía, y / o muerte).

Resultados: Cincuenta y ocho pacientes (29 mujeres, 29 hombres) fueron intervenidos para colocar PEG. La edad media de los pacientes fue de 56 años. De estos, 16 (27,6%) pacientes presentaron inicio bulbar de la enfermedad. La indicación de colocación de la sonda PEG fue la pérdida de peso en 39 (67%) pacientes, FVC 50% en 11 (19%), y colocación electiva en 8 (14%). La dieta en el momento de la colocación del tubo de PEG fue regular en 18 (33%) pacientes, el nivel de la disfagia 3, en 24 (44%), disfagia nivel 2 en 6 (11%), disfagia nivel 1 en 1 (2%), y NPO (pulsioximetría nocturna) en 5 (9%). La tasa de disminución del IMC fue 0.290. 5 unidades al mes (media de 0,2, intervalo de 1,2 a 2,3 perdido ganado). El mejor predictor de complicaciones de la PEG fue la consistencia de la dieta en el momento de PEG. Una mayor afectación de la dieta, mostraba una mayor probabilidad de tener al menos una complicación ($p \leq 0,02$), y complicaciones pulmonares, en particular, ($p \leq 0,005$). La probabilidad de complicaciones perioperatorias con modificación significativa en la dieta (nivel 2 disfagia, disfagia nivel 1 o NPO) fue de 7,9 (IC: 1,9 a 33,4; $p? 0,005$) y

aumentó después del control para la indicación para la colocación de PEG. FVC en el tiempo del diagnóstico o el tiempo de la colocación de PEG o alteración del FVC (B50%) no fueron predictivos de complicaciones perioperatorias o de la supervivencia ($p \leq 0,40$). La media de supervivencia fue de seis meses en el 69% y se correlacionada con la pérdida de peso total entre el diagnóstico de la ELA y la colocación de PEG ($p \leq 0,03$) y la tasa de pérdida de peso ($p = 0,02$), así como una menor tasa de progresión de la enfermedad ($p \leq 0,05$) y la ausencia de complicaciones ($p \leq 0,03$).

Conclusiones: En la muestra, la consistencia de la dieta era un predictor más fiable de complicaciones después de la colocación de PEG que la reducción de la FVC. Una cuidadosa monitorización del peso y la colocación de PEG antes del ajuste significativo en la dieta puede ayudar a prevenir complicaciones y mejorar la supervivencia en 6 meses.

INICIO DE VENTILACIÓN DOMICILIARIA NO INVASIVA (VNI) EN LA ELA

Resultados: En otro estudio Bourke informó de una supervivencia de 219 días a partir del inicio de la ventilación. En este estudio el tiempo promedio de supervivencia de inicio de la VNI fue de 348 días. La longitud media de la supervivencia para todos los pacientes desde el diagnóstico fue de 580 días. Más del 90% de los pacientes con EMN en el servicio se han iniciado en VNI al inicio. Esto evita el ingreso hospitalario, para el inicio de la VNI. Nuestros datos indican que es segura y efectiva aumentando la longitud media de la supervivencia. El nivel de satisfacción del paciente con el servicio también es muy alta.

Discusión: Hemos demostrado que el inicio precoz de la VNI es segura y efectiva durante varios años. El factor clave en el éxito es la capacidad de vigilar y detectar los síntomas tempranos de la insuficiencia respiratoria, utilizando equipos tales como el seguimiento de la presión transcutánea de CO₂. El equipo multidisciplinar está entrenado en reconocer los primeros síntomas de insuficiencia respiratoria. La detección temprana de los síntomas es seguido por un equipo de personal especializado de enfermería con experiencia en la gestión de las vías respiratorias. El equipo monitoriza a los pacientes respiratorios periódicamente para optimizar los ajustes de la ventilación y favorecer el uso temprano de terapias adyuvantes. Esto puede incluir la asistencia mecánica y asistencia a la tos.

LOS INDICADORES DE SEVERIDAD HABITUALES DE LA ELA NO PREDICEN LA EFICACIA DE LA VENTILACIÓN CON PRESIÓN POSITIVA

La práctica actual de la ventilación no invasiva permite alcanzar los objetivos de mejorar los trastornos del sueño (SDB) o el mantenimiento de la fuerza muscular respiratoria en el 50% de pacientes con prescripción de dicha terapia. Ni el grado de progresión de la enfermedad, ni el deterioro parece predecir el éxito de la ventilación no invasiva, en este contexto.

RESULTADOS DE ESTUDIO MULTICENTRICO SOBRE ESTIMULACION MOTORA DEL DIAFRAGMA EN PACIENTES CON ELA

Conclusión. El sistema de estimulación del diafragma (DPS) puede implantarse de manera segura y puede ser utilizado en pacientes con ELA. El DPS parece tener efectos positivos en el mantenimiento de la función respiratoria y la disminución de las vías respiratorias y disminución de los declives previos al implante

ESTIMULACION DEL DIAFRAGMA: RESULTADOS PRELIMINARES SUGIEREN UNA IMPORTANTE MEJORA EN EL SUEÑO

La calidad del sueño mejoró significativamente después de 4 meses de estimulación del diafragma en un subgrupo de ELA. Esto no se acompañó de una reducción significativa en la tasa de disminución de la Fuerza de la Capacidad Vital, pero la fuerza del diafragma no se redujo durante el periodo de acondicionamiento. Los mecanismos de la mejora del sueño aún no se han aclarado.

PERSPECTIVAS INTERNACIONALES EN LA DIRECCIÓN DE CUIDADOS Y CUIDADORES

Un cuidado integral de las personas afectas con ELA es indispensable para preservar su calidad de vida, desde el inicio del proceso de la enfermedad, hasta las fases finales de la misma. En el último simposium se presentaron estudios que ponen de manifiesto la importancia de todos los individuos que intervienen en este cuidado (el propio paciente, la familia, los cuidadores y los profesionales sanitarios), así como la relevancia de aspectos no exclusivamente físicos y funcionales, tales como creencias, valores espirituales, afrontamiento del duelo y perspectivas ante la muerte.

Ray R Brown J. (Reino Unido) presentaron los resultados de un estudio longitudinal con 10 cuidadores (5 de Australia y 5 de Reino Unido) donde pone de manifiesto que éstos no están a menudo preparados para afrontar el deterioro y la muerte de sus familiares. Los pacientes murieron tanto en casa como en el hospital. De todos los casos estudiados solo en 6 casos surgieron conversaciones paciente-cuidador sobre la muerte y se trataron temas como la dignidad, las emociones, cuidados espirituales. Por lo tanto, concluyen que existe una necesidad de establecer una comunicación más eficaz entre el paciente, el cuidador y los profesionales con el fin de facilitar la toma de decisiones y conseguir mejorar las capacidades de afrontamiento de las pérdidas.

Las Unidades de enfermedades neuromusculares y cuidados paliativos de Kantonsspital, ST. Gallen (Suiza) presentaron un programa de entrenamiento sistemático y organizado, dividido en cinco grandes bloques (nutrición, respiración, movilidad, cuidados domiciliarios y fase final), donde evaluaron los conocimientos de los participantes (42 pacientes, 52 cuidadores y 21 profesionales) antes y después de cada sesión (532 cuestionarios), obteniendo resultados altamente significativos en cuanto a la eficacia que demostró el programa para transmitir conocimientos y dar confianza al paciente y a los cuidadores. Éste, que sepamos, es el primer programa de entrenamiento que ha sido publicado.

El Vancouver Coastal Health ALS Centre en British Columbia, un centro de ELA formado por equipos multidisciplinares (neurólogo, enfermera, dietistas, terapeutas ocupacionales, fisioterapeutas, trabajadores sociales, logopedas), desarrolló una experiencia piloto a través de la cual crearon clínicas móviles para la atención de pacientes y familiares y a su vez impartieron, sesiones de educación (4 veces/año) a los profesionales de área. La evaluación de dicha experiencia resultó ser satisfactoria tanto para los pacientes como para los cuidadores y profesionales. Actualmente, estos equipos han sido establecidos como parte permanente de los servicios ofrecidos por dicho centro. Sin embargo, este modelo educativo no ha podido alcanzar lugares alejados de los núcleos urbanos o con transporte limitado, por lo que considerarán en el futuro incrementarlo con más visitas a domicilio y sesiones de videoconferencia.

SESIÓN INVESTIGACIÓN BÁSICA

PROTEINOPATÍAS

Esta sesión se dedicó a la presentación de más información sobre cómo las proteínas (que presentan funciones específicas, como es el transporte a lo largo de la neurona motora de un extremo al otro) pueden causar enfermedad de neurona motora.

El dato más relevante de esta sesión fue el aprendizaje sobre que la agregación de algunos tipos concretos de proteínas defectuosas en las neuronas motoras de personas con ELA suponen un hallazgo común en otras enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer y la Demencia Fronto-Temporal (DFT). Esto sugiere que hay un mecanismo común en la agregación de estas proteínas defectuosas en estas enfermedades.

Dos agregados proteicos identificados previamente que pueden causar enfermedad de neurona motora son FUS y TDP-43. De manera interesante, la acumulación de estas específicas proteínas defectuosas se encuentra también en DFT – lo que sugiere que estas dos enfermedades son parte del mismo espectro clínico. Esto también se reitera dado que se sabe que entre el 10 y el 15 % de la gente con ELA también será diagnosticado de DFT (tanto antes como después del diagnóstico de ELA). Hay evidencias también que sugieren que más del 50 % de las personas con enfermedad de neurona motora terminarán teniendo algún grado de deterioro cognitivo a lo largo de la progresión la enfermedad.

Sin embargo, es aún importante determinar por qué estas proteínas llegan a encontrarse defectuosas y se agregan en las neuronas motoras y lo cuál es exactamente el mecanismo causante de la enfermedad. Los sentimientos actuales, según la profesora Neumann, son que la ELA podría tanto ser causada (o contribuye a ella) mediante la pérdida de función de estas proteínas desde el control central de la célula (el núcleo) o mediante un efecto tóxico de las proteínas que daría lugar a la incapacidad de la célula de transportarlas de vuelta hacia el núcleo celular. Si la verdadera respuesta es una de éstas, algo completamente diferente, o son verdaderas las dos, aún está por determinar.

Si podemos aprender sobre cómo las proteínas tales como FUS y TDP-43 juegan un papel en el desarrollo de la ELA, seremos capaces de identificar adecuadas dianas terapéuticas que permitirán el desarrollo de futuras terapias con la esperanza de un nuevo tratamiento para la ELA.

GENÓMICA FUNCIONAL

Nuestro código genético posee las instrucciones para construir todo en nuestro cuerpo, desde determinar el color de los ojos hasta los detalles más intrínsecos sobre cómo se desechan los desperdicios de una célula. Cada uno de los genes posee las instrucciones para formar una proteína específica en nuestro organismo que posee funciones particulares, tales como transporte desde una punta de la neurona motora hasta la otra. Sin embargo, si el gen tiene un error (mutación) o se lee de manera diferente (variación) entonces esto puede que tenga un efecto en la capacidad de la proteína para completar correctamente su función habitual. Esta sesión está por tanto dedicada a informarnos qué funciones pueden llegar a estar defectuosas en las enfermedades de neurona motora debido a errores en las diferencias de lectura en el código genético.

En esta sesión, nos contaron un nuevo avance que se publicó en una revista ¡la jornada anterior al congreso! El profesor Julien habló sobre la investigación de su grupo, en que se han encontrado errores de lectura genética tanto en las personas en que se produce de manera aleatoria la forma esporádica de la enfermedad como en los casos hereditarios, la forma familiar de ELA. Estos errores parecen adelantar la edad a la que una persona experimenta los primeros síntomas de enfermedad de neurona motora en prácticamente una década de tiempo. La variación también aumenta el riesgo potencial de una persona para desarrollar la enfermedad a lo largo de su vida.

MODELOS DE ENFERMEDAD EMERGENTES

Los modelos de enfermedad permiten a los investigadores estudiar las enfermedades de neurona motora a un nivel que de otro modo sería imposible. Puesto que nuestras neuronas motoras pueden tener un metro de largo en prácticamente la totalidad de nuestro cuerpo, no es posible para los investigadores encontrar las causas de la enfermedad, o desarrollar futuras terapias sin el uso de modelos. Esta sesión por lo tanto discutía nuevos modelos que se pueden utilizar para encontrar causas de la enfermedad y futuros tratamientos en la ELA.

La primera ponencia la llevó a cabo un eminente investigador en células madre en enfermedad de neurona motora, el profesor Chris Henderson que ha estado desarrollando un nuevo modelo de neurona motora humana “en una sola placa”. Estas neuronas motoras derivarían de células de la piel utilizando una célula intermedia de tipo pluripotencial llamada “célula madre pluripotente inducida” (en inglés ‘induced pluripotent stem cell – iPS’). Esta es una perspectiva verdaderamente excitante para tener un modelo de neurona motora humano, puesto

que el estudio de la progresión de la ELA en una neurona motora humana puede estar relacionado de manera directa con las causas de esa enfermedad en humanos. Este modelo también permitirá a los investigadores examinar futuras terapias que aceleren el proceso de búsqueda de nuevos tratamientos en la ELA. El profesor Henderson observa esta investigación con dos objetivos potenciales, el primero sería mejorar la comprensión de lo que ocurre de forma errónea en la ELA a nivel celular y el segundo sería el potencial de utilizar esta nueva tecnología en reemplazar las neuronas motoras dañadas. Sin embargo, aunque este último objetivo es una perspectiva prometedora, la carretera que hay que recorrer aunque bien asfaltada, se encuentran muchos baches que simplemente aún no conocemos cómo sortear. Hasta el momento, el profesor Henderson comentó que su grupo se enfocará en el hallazgo de las respuestas encaminadas al primer objetivo, lo que nos ayudará a una mejor comprensión de las causas de la ELA. También pudimos asistir a varias ponencias sobre el desarrollo del modelo de ELA en pez cebra. Sorprendentemente, somos bastante similares al pez cebra en término de nuestro sistema nervioso motor, lo que permite a los investigadores estudiar la ELA mediante el uso de este modelo.

Finalmente, escuchamos hablar del desarrollo del embrión de pollo como un “modelo funcional” de ELA. Esto significa que no están investigando la progresión de la ELA en un polluelo sino que buscan los efectos que producirían la eliminación de ciertas proteínas (como TDP-43) en su desarrollo temprano dentro del huevo. Este tipo de estudios nos conducirá a aprender más sobre qué va mal en nuestras neuronas motoras cuando se produce el desarrollo de la ELA y si podemos identificar las causas mediante la utilización de rigurosos modelos entonces seremos capaces de desarrollar nuevos tratamientos para la enfermedad.

BIOLOGÍA DE LA NEURONA MOTORA

No sólo aprendemos en el simposium sobre los avances en la investigación en enfermedad de neurona motora sino que también tenemos la oportunidad de aprender más sobre cómo nuestras neuronas motoras crecen y se desarrollan así como de qué forma funcionan normalmente. En primer lugar escuchamos al Dr. Briscoe hablar sobre la creación de las neuronas motoras en nuestro organismo, y específicamente, el papel y la importancia de una proteína llamada Sonic hedgehog.

Explicó que sonic hedgehog es un integrante del conjunto de enzimas que dan lugar a la formación de diferentes tipos de nervios a partir de células fácilmente influibles – como ejemplo son capaces de transformar

una variedad de tipo de neuronas (incluyendo a las neuronas motoras) si se les dan las señales correctas. Sin embargo, con el fin de crear una neurona motora son necesarios tanto un nivel adecuado de sonic hedgehog, como el intervalo exacto de tiempo en su administración. Esta información es importante para ser capaces de crear neuronas motoras derivadas de células madre (pluripotenciales) y así crear nuevos modelos de la enfermedad.

La segunda ponencia la dió el Dr. Lemon y demostraba que los humanos tenemos un nivel superior de destreza y por lo tanto una mayor necesidad de correcto mantenimiento de la función de las neuronas motoras que otros animales, tales como los roedores, que no poseen un control tan refinado del movimiento como los humanos. Según esto, debemos tener cuidado con esta limitación a la hora de usar modelos animales de ELA. Esto, evidentemente dio lugar a multitud de debates entre los asistentes.

analizamos ambos genes en un grupo de 37 pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica familiar sin mutaciones en el gen más frecuentemente implicado en esta forma (el gen de la superóxido dismutasa o SOD). El estudio de los 15 exones del gen FUS/TLS resultó negativo en todos los casos. Tras analizar la secuencia completa del gen TARDBP en los 37 pacientes, se identificó una mutación puntual en el exón 6 de uno de ellos, consistente en la sustitución de guanina por timina en la posición 881 del gen, lo que predice un cambio de glicina por valina en la posición 294 de la proteína. Se trata de una mutación ya descrita en la literatura y que produce una Enfermedad de Motoneurona de características fenotípicas indistinguibles de los casos no familiares.

Por tanto, la frecuencia de mutaciones en estos genes en nuestra población es muy baja, estimándose en torno al 2.7% en el gen TARDBP, no habiéndose encontrado hasta la fecha ninguna en el gen FUS. Sin embargo deben llevarse a cabo estudios con mayor número de casos para establecer con más seguridad su frecuencia en nuestro medio.

POSTER PRESENTADOS POR GRUPOS ESPAÑOLES

TARDBP AND FUS/TLS MOLECULAR ANALYSIS IN THE SPANISH FALS POPULATION.

*Dominguez-Gonzalez C (1,3), *Atencia-Cibrerío G (1,3), Fraile-Lara L (1), Gonzalo-Martinez JF (1), Torre-Merino P (1,3), Martín-Casanueva MA (2,3), Rubio JC (2,3), Esteban J (1,3), García-Redondo A (1,3) (1)Unidad de de ELA del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. (2) Laboratorio de enfermedades neurodegenerativas y mitocondriales. Centro de Investigación. Hospital 12 de Octubre, Madrid. (3) CIBERER – Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras.Valencia.

Recientemente se han identificado dos nuevos genes implicados en la patogenia de la Esclerosis Lateral Amiotrófica: el gen FUS/TLS (*fused in sarcoma/translocated in liposarcoma*) en el locus ALS6, en el cromosoma 16 y el gen TARDBP (TAR DNA binding proteín) en el locus ALS10 en el cromosoma 1. Ambos genes codifican para proteínas de características similares tanto en su función como en su estructura, implicadas en el procesamiento del ARN mensajero.

Aunque aún no se conoce la frecuencia real de las mutaciones en estos genes, serían responsables cada uno de ellos de aproximadamente un 4% del total de los casos familiares, según los estudios publicados hasta la fecha (aunque esta frecuencia varía en gran medida en función de la población de estudio).

Para conocer su frecuencia relativa en nuestra población,

NUEVA MUTACIÓN EN EL GEN DE LA SENATAXINA EN UN PACIENTE ESPAÑOL CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA ESPORÁDICA

Hernández-Hernández M (1), Fernández-Cabada T (1), Torre-Merino P (1), Martín-Casanueva MA (2), Rubio JC (2), Esteban J (1), García-Redondo A (1)

Red de Unidades de ELA de la Comunidad de Madrid (Hospital Univ. Clínico San Carlos, Hospital Univ. Gregorio Marañón, Hospital Univ. La Paz, Hospital Univ. 12 de Octubre, Hospital Carlos III)

- (1) Unidad de ELA, Hospital 12 de Octubre. Madrid.
- (2) Laboratorio de Enfermedades Neurometabólicas, Centro de investigación, Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Las causas de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) no son todavía conocidas. Aproximadamente un 5-10% de los casos de ELA son familiares y el resto son esporádicos. Se han encontrado mutaciones en genes que han sido asociados a los casos de ELA familiar. Las proteínas codificadas por estos genes incluyen la superóxido dismutasa citosólica (SOD1), la alsina, la senataxina, la proteína FUS-TLS (*fused in sarcoma-translocated in liposarcoma*), la dinactina, la angiogenina, la proteína B de membrana asociada a sinaptobrevina (VAPB) y la proteína de unión a ADN en el sitio TAR (TDP-43) [1,4]. El conocimiento de la función de estas proteínas, y como se altera la misma debido a las mutaciones, nos ayudará a conocer las causas de la enfermedad. Con los nuevos avances en el conocimiento de la

fisiopatología de la ELA, en el futuro se podrán encontrar nuevas dianas terapéuticas que podrán ser utilizadas en el tratamiento de la enfermedad.

Las mutaciones en la proteína *SOD1* son la principal causa de ELA en los casos descritos, representando el 20% de los familiares y el 5% de los esporádicos. Los genes *TARDBP*, que codifica la proteína TDP-43, y *FUS-TLS* agrupan otro 5% de los casos de ELA familiar. Los demás genes sólo han sido asociados a pocos casos. Para el gen de la senataxina han sido publicadas tres mutaciones en familias con ELA, una en cada familia, [2] y otra en un paciente con ELA esporádico [5]. La senataxina codifica una proteína de función desconocida, con un dominio helicasa incluido en su secuencia proteica, que ha sido relacionada además de con la ELA con otra enfermedad de neurona motora conocida como ataxia con apraxia oculomotora tipo 2 (AAO2) [6]. Las mutaciones en el gen senataxina siguen una herencia dominante cuando acompañan a la ELA, mientras que siguen una herencia recesiva en la AAO2.

El objetivo de este estudio fue la búsqueda de mutaciones en el gen de la senataxina en pacientes con ELA de desarrollo juvenil, menores de 35 años, y que no presentan mutaciones en el gen de la superóxido dismutasa citosólica (*SOD1*). Se partió de 15 pacientes con diagnóstico definitivo o probable de ELA, 12 de los cuales presentaban ELA esporádica y 3 de ellos, ELA familiar. Tras el análisis genético mediante secuenciación del gen de la senataxina en los individuos seleccionados, se encontró una variación en uno de ellos. Ésta fue comprobada por otro tipo de análisis genético (PCR-RFLP) en la paciente portadora de la variación, en familiares de la misma y en 200 individuos control.

La nueva variación hallada en el gen senataxina en la paciente no estaba descrita. Se trata de una delección de dos pares de bases en la posición 1561 de la secuencia nucleotídica (1561_1562delCT) que predice la formación de una proteína truncada (L521fsX527).

La paciente desarrolló una debilidad progresiva de la mano izquierda con atrofia muscular a la edad de 25 años, seguido de debilidad y atrofia del brazo izquierdo, debilidad y atrofia del brazo derecho (un año más tarde) y disartria. No presenta disfagia, ni disfunción de los esfínteres, ni disnea u ortopnea, ni síntomas sensoriales, ni temblores. Su equilibrio y su función cognitiva estaban conservados. El examen neurológico mostró signos de neurona motora superior en el bulbo raquídeo y en el limbo superior e inferior (hiperreflexia, Hofmann, Babinski, clonus), y signos de neurona motora inferior en el bulbo (atrofia de la lengua con fasciculaciones), en el limbo superior (atrofia asimétrica distal y proximal, y debilidad) y en el limbo inferior (fasciculaciones con débil amiotrofia). El electromiograma mostró signos de denervación y reinervación que afectaban a los músculos bulbares, al limbo superior e inferior, con estudios normales de la

conducción sensorial y motora. Los valores de creatin-kinasa eran normales y los valores de alfa-fetoproteína estaban elevados (15,57 ng/mL, normalidad <10). El análisis del líquido cefalorraquídeo fue normal, y las imágenes cervicales y craneales obtenidas por resonancia magnética no presentaban hallazgos significativos.

En este estudio encontramos el primer caso de ELA en la población española asociado con el gen de la senataxina. La paciente fue diagnosticada de ELA definitiva de desarrollo juvenil siguiendo los criterios de El Escorial. Ninguno de los familiares de nuestra paciente presentó la mutación, sugiriendo una mutación *de novo* en esta paciente con ELA esporádica. Hasta ahora, las cuatro mutaciones descritas habían sido *missense* (que producen un cambio de aminoácido por otro) [2,5], mientras que la nueva mutación identificada es *nonsense*, es decir, que conlleva a la aparición de un codón de parada temprana durante la traducción.

Es necesario realizar más estudios mediante la búsqueda de mutaciones en el gen de la senataxina en pacientes con ELA de desarrollo juvenil con el fin de determinar la frecuencia de aparición de las mismas en estos pacientes. Y también sería importante realizar estudios que determinen la función de la proteína de la senataxina, para ver cual es su papel en el desarrollo de la enfermedad.

Bibliografía

- [1] Gwinn K, Corriveau RA, Mitsumoto H et al Plos One 2007; 12:e1254
- [2] Chen YZ, Bennett CL, Huynh HM et al Am. J. Hum. Genet. 2004; 74:1128–1135
- [3] Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB et al Science 2008; 319: 1668-1672
- [4] Lagier-Tourenne C and Cleveland DW Cell 2009; 136:1001-1004
- [5] Zhen-Hua Z. Amyotrophic Lateral Sclerosis 2009; 10: 118-122.
- [6] Moreira MC. Nature Genet. 36: 225-227, 2004.

Este estudio ha sido financiado por ISCIII (PI071283) y por la Agencia Laín Entralgo (NDG07/07).

EL FRAGMENTO C DE LA TOXINA TETÁNICA, MÁS QUE UN TRANSPORTADOR. NUEVAS PERSPECTIVAS EN LA TERAPIA GÉNICA NO VIRAL EN ELA.

Ana Cristina Calvoa, María Moreno-Igoaa, Clara Penasb, Raquel Manzanoa, Sara Olivána, María Jesús Muñoz, Pilar Zaragozaa, José Aguilera, Xavier Navarrob, Rosario Ostaa*.

^a LAGENBIO-I3A, Universidad de Zaragoza, Miguel Servet, 177. 50013 Zaragoza.

^b Grupo de Neuroplasticidad y Regeneración, Institut de

Neurociències, Dpto. de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, U. Autònoma de Barcelona, 08193 Cerdanyola del Vallès, y CIBERNED.

^C Institut de Neurociències, Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular, U. Autònoma de Barcelona, 08193 Cerdanyola del Vallès.

El fragmento C no tóxico de la toxina tetánica (TTC) se ha implicado en la activación de las cascadas responsables de las acciones tróficas y la neuroprotección por inhibición de la apoptosis [1,2]. En particular, en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad neurodegenerativa progresiva que implica la pérdida de las motoneuronas de la corteza cerebral, tronco cerebral, y médula espinal, TTC puede actuar como un agente terapéutico potencial. TTC es capaz de unirse a las neuronas, internalizarse y su transportarse retrógrado y transinápticamente [3], convirtiéndose en un agente terapéutico atractivo y prometedor. Se investigaron los efectos por vía intramuscular de una plásmido que TTC codifica en un modelo animal de neurodegeneración. Se analizaron tanto las características clínicas y la expresión génica y análisis de proteínas para detectar procesos anti-apoptóticos en la médula espinal de uno de los mejores modelos de ratón de ELA: SOD1G93A. El ADN desnudo que codifica para TTC se inyectó por vía intramuscular en el cuádriceps y el tríceps en el modelo de ratón SOD1G93A, y la función neuromuscular y los comportamientos clínicos fueron monitorizados hasta la fase final. Las variaciones de la expresión génica en la médula espinal y los tejidos musculares debido al tratamiento de TTC se ensayaron por PCR en tiempo real. Las variaciones de la expresión de proteínas en la médula espinal debido a un tratamiento TTC fueron valorados por el análisis de Western blot. La significación estadística fue evaluada mediante ANOVA y posterior análisis post-hoc.

Nuestros resultados indican que el tratamiento TTC mejoró la disminución de la inervación de la extremidad posterior del músculo, retrasó significativamente la aparición de los síntomas y los déficits funcionales, la supervivencia de la motoneurona espinal, y prolonga la esperanza de vida en 12,8 días respecto al control. Además, encontramos que la caspasa-1 y caspasa-3 conocidos como genes pro-apoptóticos estaban disminuidos en la médula espinal de los ratones tratados. El análisis mediante Western blot mostró que la forma activa de la caspasa-3 (proapoptótica) y la fosforilación de Akt (señal de supervivencia) disminuían en los animales tratados respecto a los controles.

El tratamiento también reveló variaciones en la expresión génica de señales relacionadas con el calcio (Ncs1 y Rrad) en la médula espinal.

Nuestros resultados indican que la entrega de este gen por medio de la inyección intramuscular de ADN desnudo, es correcta, desempeña un papel significativo en la neuroprotección, y mejora la progresión de la enfermedad y sugieren que el fragmento C de la toxina tetánica, TTC,

proporciona una posible terapia para algunas enfermedades neurodegenerativas.

REFERENCIAS

1. Chaib-Oukadour I, Gil C, Aguilera J. J Neurochem. 2004; 90:1227-1236.
2. Chaïb-Oukadour I GC, Rodríguez-Alvarez J, Ortega A, et al. Mol Cel Neurosc. 2009 (in press).
3. Sinha K, Box M, Lalli G, et al. Molecular microbiology. 2000; 37:1041-1051.

TRABAJOS DEL EQUIPO DE NEUROLOGÍA Y NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ – MADRID

FRANCISCO JAVIER RODRÍGUEZ DE LA RIVERA NEURÓLOGO - UNIDAD DE ELA

1.- Influencia de la edad de inicio en el pronóstico de la ELA

El trabajo evalúa la influencia de la edad de inicio y de la forma (espinal o bulbar) en el pronóstico de la ELA.

Tras estudiar a 77 pacientes divididos por grupos de edad (<45 años, 45-70, >70) y forma de inicio se concluye que los pacientes de mayor edad son más rápidamente diagnosticados desde el inicio de los síntomas, precisan antes de la instauración de una gastrostomía o una BIPAP y fallecen antes.

La forma de inicio bulbar es infrecuente en pacientes jóvenes, pero no determina de forma estadísticamente significativa el pronóstico de la enfermedad.

2.- Estudio descriptivo

Este trabajo evalúa los resultados del seguimiento respiratorio en la Unidad de ELA durante 2 años. Se han valorado 45 pacientes y se concluye que los pacientes con un inicio espinal se adaptan mejor a la ventilación no invasiva usando principalmente ventiladores volumétricos que son bien tolerados. Por otro lado se han realizado más traqueotomías también a pacientes espinales.

LA APORTACIÓN FUNDAMENTAL DE ÉSTAS Y OTRAS COMUNICACIONES PRESENTADAS, DEMUESTRAN LA IMPORTANCIA DEL TRATAMIENTO INTEGRAL DE LOS PACIENTES EN DIVERSOS ÁMBITOS, FÍSICO, PSICOLÓGICO, ESPIRITUAL, ASÍ COMO LA EDUCACIÓN Y EL APOYO PSICOLÓGICO EN LAS DIFERENTES ETAPAS DE LA ENFERMEDAD AL CUIDADOR/FAMILIA Y LA FORMACIÓN CONTINUADA DE LOS PROFESIONALES QUE SE DEDICAN A LA ATENCIÓN DE ESTA ENFERMEDAD GRADUALMENTE INCAPACITANTE.