

# FUNDELA

# Boletín Científico 75

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.

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**
- **MARCADORES ELECTROENCEFALOGRÁFICOS DE LOS TRASTORNOS COGNITIVOS.**
- **EVALUACION, ASESORAMIENTO Y APLICACIÓN DE AYUDAS TECNICAS DE APOYO PARA PACIENTES CON ELA: LOGOPEDIA, PRODUCTOS ORTÉSICOS Y SISTEMAS ALTERNATIVOS DE COMUNICACIÓN.**
- **APOYO PARCIAL A ENSAYOS CLÍNICOS: MASITINIV, TIRASEMTIV, ARICLOMOL, REFALS**
- **CONVOCATORIA DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN "POR UN MUNDO SIN ELA"**
- **BOLETIN CIENTIFICO**

Donaciones a entidades beneficiarias del mecenazgo (salvo programas prioritarios): Para tener derecho a esta deducción es indispensable poder acreditar la efectividad de la donación realizada mediante certificación expedida por la entidad donataria. Se indicará el importe de las donaciones que cumplan los requisitos recogidos en el apartado "[DONACIONES A LAS ENTIDADES E INSTITUCIONES PREVISTAS EN LA LEY 49/2002](#)".

IRPF	Personas jurídicas	Personas físicas
Primeros 150 €	35%	75%
Resto	35%	30%
Donaciones plurinacionales (importe o valor igual o superior a la misma entidad durante al menos los dos ejercicios anteriores) > 150€	37,5%	35%

Límite deducible del 10% de la base imponible o liquidable del contribuyente

**Para realizar donaciones económicas pedimos suscribirse en nuestra página web:**

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

#### Colaboradores voluntarios de este número:

- Dra. María Teresa Solas (Bióloga, Universidad Complutense de Madrid. Vicepresidenta de FUNDELA)
- Dr. Jesús S. Mora Pardina (Neurólogo, Unidad de ELA – Hospital San Rafael, Madrid)
- Dra. Teresa Salas (Psicóloga, Unidad de ELA - Hospital Carlos III/Hospital Universitario La Paz, Madrid)

- D. Gerardo Alonso (Biólogo, Unidad de Patología Mitocondrial. Instituto de Salud Carlos III, Madrid)
- Dña. Maribel Matallanas. (Voluntaria FUNDELA)
- Dña. Isabel Gutierrez Cobos (Paciente y Voluntaria de FUNDELA)
- D. Carlos Donestevé (Voluntario FUNDELA)
- Dña. Marcela Giraldo (Gestión de Redes Sociales)
- D. Alejandro Nieto (Diseño gráfico, publicidad y web)

# Sumario

## **EDITORIAL**

**PÁGINA 3**

## **RESUMEN DE LA REUNIÓN DE LA ALIANZA INTERNACIONAL DE ASOCIACIONES DE ELA/EMN - 2019**

**PÁGINA 4**

## **RESÚMENES DEL 30 SYMPOSIUM INTERNACIONAL DE ELA/EMN**

**SESIÓN CLÍNICA**  
**PÁGINAS 5 a 18**

**SESIÓN BÁSICA**  
**PÁGINAS 18 a 21**

## **NOTICIAS**

**PÁGINAS 22 y 24**

**M**e piden que escriba y yo pienso, menos mal que no me piden que corra en el parque, porque tendría que decir, "es que llevo tanto tiempo sin entrenar que sería peligroso". Ya comenté que durante el principio de la enfermedad, una vez superado el pánico, me instale bruscamente en el presente. Yo me entretenía en imaginar la vida en futuro, aligerando la carga diaria de disgustos. La cosa iba desde estar delgada, escribir algo más interesante como por ejemplo:

Buenos días, entendemos sus problemas de liquidez, pero no podemos seguir dándoles más crédito...Realmente no me creía capaz de superar las cartas enviadas a las tías de Sevilla, que sabía de antemano que les divertirían y me regalaban kilo y cuarto de autoestima...

Bien, pues el futuro es un sillón suave junto a un espejo engaña bobos que me permitía ver las cosas color Disney. Al principio fue duro, muy duro aceptar "esto es lo que hay", pero cuando deje de trabajar me deslumbró la espontaneidad que tenía para decidir qué hacer. Obviamente como le explicaba un camillero a su compañero.

- ¿Qué es la ELA?
- Pues son a los que se les va estropeando todo.
- Yo iba con una herida en la cabeza porque me caí de espaldas en las escaleras de casa.

Estaba bien instalada en el presente. Una silla cómoda algo dura, a pesar de tener un cojín elegante pero algo delgado. Paseé por Madrid. Desayunaba por Madrid, llevaba y recogía a mis hijos del cole, hice un curso de pintura y me puse a hacer cursos de escritura que me dio alegría y amigos de los de verdad.

Ocurrieron cosas terribles como la muerte de mi hermano pequeño, de mis padres y de amigos entrañables. La vida es cambio constante y si observas atento, empiezas a aprender cosas sorprendentes. La época de la silla de ruedas eléctrica sacó mis deseos de ser gamberra. Me divertí. No soy demasiado ingenua, simplemente estrujé la vida según mis recursos físicos me lo permitían.

Estoy en la última etapa solo muevo un poco la boca y los ojos con los que escribo. Y ahora me invade en el ático el pasado, lo que recordamos con los suplementos que suavizan lo duro y exageran un poco la bonanza pasada. No nos rindamos, demasiado pronto!!!!. Por nuestra familia, por nuestros amigos. Cada cual su estrategia, incluso los que encuentran consuelo en la vanidad. Hay mucha vida que no hay que desperdiciar dentro de cada uno de los enfermos con ELA.

Un abrazo y mi agradecimiento para quienes se ocupan de la investigación como FUNDELA, pionera en España

Busquemos cada cual nuestra estrategia

**Isabel Gutiérrez Cobos**  
**Paciente y Voluntaria de FUNDELA**

## RESUMEN DE LA REUNION DE LA ALIANZA INTERNACIONAL DE ASOCIACIONES DE ELA/EMN - 2019

---

Entre los días 1 y 7 de diciembre de 2019 se celebraron las que probablemente sean las dos reuniones internacionales más importantes para la comunidad de la ELA: la Reunión Anual de la Alianza Internacional de Asociaciones de la ELA/EMN y el Simposio Internacional sobre la ELA/EMN, en Perth, Australia. La reunión anual de la Alianza (International Alliance of ALS/MND Associations) no solo ha reunido a las distintas asociaciones para tratar asuntos de interés común para sus miembros como la orientación estratégica y el crecimiento de la Alianza, que ya cuenta con más de 50 asociaciones miembros en casi 40 países distintos, sino que además este año ha reflejado el impulso que se está dando para una mayor inclusión y representación de los pacientes con ELA (PALS) y sus cuidadores (CALS) y en la promoción de la divulgación científica.

En este sentido, me gustaría destacar la tremendamente interesante sesión de ALS/MND Connect (antes conocida como "Ask the experts") que contó con la participación de los eminentes científicos, los profesores Merit Cudkowicz, Matthew Kiernan y Al-Chalabi que hablaron de la últimas y más innovadoras terapias y tratamientos, de la cada vez mayor esperanza de encontrar pronto una cura y del avance en el entendimiento de las causas de la enfermedad de la motoneurona, respectivamente, y con las intervenciones de Leonard Van Der Berg para resolver las dudas y comentarios de la audiencia. Además nos dio la bienvenida a esta sesión Drew Bathgate un paciente con ELA de Falcon, un pueblo al sur de Perth, quien nos hizo reír con su increíble sentido del humor a la vez que nos emocionó con su historia.

Y por supuesto, el almuerzo (PALS & CALS Lunch) patrocinado por FUNDELA que, entre la maraña de científicos y profesionales, ayuda a recordarnos a todos, y en particular a los pacientes y a sus cuidadores, que ellos son el auténtico centro y la razón de estas reuniones.

Entre los días 4 y 7 se celebraron las distintas reuniones del XXX Simposio Internacional sobre la ELA/EMN que ya en su primer día hizo una demostración del apoyo de las asociaciones y de la comunidad científica a esta reunión con la celebración de la caminata "Walk to D'feet MND" en la que participaron unos 400 delegados.

Este simposio mundial anual, organizado por la MND Association, la Asociación de la enfermedad de la motoneurona (EMN) de Inglaterra, Gales e Irlanda del Norte, con la colaboración de la Alianza Internacional y de la asociación anfitriona, MND Australia, contó con la participación de más de 850 delegados, con más de 107 presentaciones de expertos y con la exposición de casi 430 posters de los distintos equipos científicos.

El éxito de la reunión anual de la alianza y del simposio internacional es el éxito de toda la comunidad de la ELA y de todos aquellos que padecen esta terrible enfermedad.

Estas reuniones que facilitan la interacción entre las asociaciones de pacientes, empresas farmacéuticas, profesionales de la sanidad, investigadores y organizaciones no-gubernamentales y gubernamentales, cumplen muchas funciones como dar visibilidad a la esclerosis lateral amiotrófica, mejorar la calidad de vida de pacientes y cuidadores mediante la divulgación de los últimos avances en las terapias y tratamientos de esta enfermedad, reconocer los esfuerzos de la comunidad científica, y un largo etcétera, que además, son absolutamente fundamentales para fomentar la colaboración de la comunidad investigadora, impulsando la mejora del entendimiento de esta enfermedad y acercando la posibilidad real de encontrar una cura para la esclerosis lateral amiotrófica.

**Ref.:** [https://www.youtube.com/channel/UC\\_5OvZo89MOuGRnRtVMspiQ](https://www.youtube.com/channel/UC_5OvZo89MOuGRnRtVMspiQ)

## SESIÓN CLÍNICA

### PLATAFORMA DE ENSAYOS CLINICOS EN ELA: CONSIDERACIONES DE DISEÑO Y EFICIENCIAS ESTADÍSTICAS

**B Saville (USA) and S Paganoni (USA)**

Como el reloj no se detiene en esta enfermedad y dada la urgente necesidad clínica de nuevas terapias en ELA, con la gran cantidad de moléculas candidatas que esperan ser evaluadas, más de 130 empresas interesadas, miles de investigadores en todo el mundo, muchos objetivos por evaluar y existiendo una gran necesidad de diseños innovadores en ensayos clínicos que puedan acelerar el proceso de desarrollo de fármacos, ha sido necesario ver nuevas posibles soluciones de realizar ENSAYOS CLINICOS con una plataforma adaptativa en la que se evalúan múltiples fármacos simultáneamente y en serie bajo un único protocolo de referencia.

El Objetivo es diseñar un ensayo en ELA que pueda evaluar de manera simultánea y continua, múltiples medicamentos bajo un único protocolo de referencia, con menor número de participantes con placebo en los regímenes de tratamiento, y análisis provisionales frecuentes para permitir la interrupción temprana para el éxito o la inutilidad de los regímenes de tratamiento individuales.

Para el diseño de este ensayo de plataforma en ELA, Healey Center incorpora varias innovaciones estadísticas:

- 1) Mayor potencia a través del menor número de participantes con placebo entre los regímenes de tratamiento
- 2) Entrada escalonada de regímenes de tratamiento en el ensayo en curso
- 3) Análisis provisionales frecuentes para el éxito o la inutilidad de los regímenes de tratamiento individual
- 4) Un modelo de análisis estadístico primario para la desaceleración proporcional de la progresión de la enfermedad, medida con la escala de funcionalidad ALSFRS-R durante 24 semanas
- 5) Modelos estadísticos innovadores para tener en cuenta los efectos del tiempo y la administración en participantes con placebo
- 6) Inclusión de biomarcadores y nuevas medidas de resultado para mejorar la comprensión de la progresión de la enfermedad.

En comparación con el desarrollo tradicional de medicamentos, se estima que la Plataforma de Ensayos Clínicos en ELA, encontrará una terapia efectiva más rápidamente (promedio 12 frente a 4 años), con menos participantes totales (promedio 2400 frente a 1600) y menos participantes con placebo (promedio 1200 frente a 400).

### Áreas de investigación

ADN, Neurofilamentos, Células Madre, Biomarcadores, Sistemas alternativos de comunicación / sistemas digitales

### Puntos finales

- A. Puntos finales preliminares: Cambio en la gravedad de la enfermedad: ALSFRS-R
- B. Puntos finales secundarios
  1. Cambio en la función respiratoria lenta (capacidad vital)
  2. Cambio en la fuerza muscular (dinamometría manual)
  3. Biomarcadores específicos del tratamiento según corresponda
- C. Puntos finales exploratorios
- D. Puntos finales de seguridad

### Criterios clave de inclusión

- ALS esporádica o familiar (posible, probable, con apoyo de laboratorio probable o definida)
- Tiempo desde el inicio de la debilidad debido a la enfermedad  $\leq 3$  años (36 meses)
- Capacidad vital lenta,  $\geq 50\%$  de la capacidad pronosticada por edad, altura y sexo
- Capaz de tragar
- Los participantes no deben tomar riluzol o estar en una dosis estable de riluzol durante  $> 30$  días
- Los participantes no deben tomar edaravone o haber completado al menos un ciclo de edaravone

### Resumen

- Existe un fuerte apoyo para el enfoque de plataforma: reguladores, industria, científicos clínicos y pacientes.
- Esta es una prueba perpetua y continuará probando más intervenciones que se encuentran para todas las personas con ELA.
- El enfoque de plataforma disminuye el tiempo para encontrar terapias efectivas con menos placebo, más acceso, más opciones.

### Comité de diseño comprometido

- I.P.: Dres. Jinsy Andrews, James Berry, Merit Cudkowicz, Sabrina Paganoni, Jeremy Shefner, Eric Macklin
- Berry Consultants: Melanie Quintana, PhD; Kristine Broglio, MS; Michelle Detry, PhD; Ben Saville, PhD
- NEALS: Senda Ajroud-Driss, Attore Beghi, Michael Benatar, Robert Bowser, Amy Chen, Sheena Chew, Americo Fernandes, Angela Genge, Matthew Harms, Bjorn Oskarsson Steve Kolb, Shafeeq Ladhani, Erik Pioro, Jeffrey Rosenfield, Zachary Simmons, Nimish Thakore, Davi Walk, Jim Wymer



---

## **“ALS ASSOCIATION” INVIERTE \$ 3 MILLONES EN UNA PLATAFORMA DE ENSAYOS PARA ACELERAR EL DESARROLLO DE TRATAMIENTOS**

**Ref.:** [https://alsnewstoday.com/2020/01/20/als-association-invests-3m-in-platform-trial-to-accelerate-development-of-treatments/?utm\\_medium=desktop-push-notification&utm\\_source=Notifications&utm\\_campaign=OneSignal](https://alsnewstoday.com/2020/01/20/als-association-invests-3m-in-platform-trial-to-accelerate-development-of-treatments/?utm_medium=desktop-push-notification&utm_source=Notifications&utm_campaign=OneSignal)

La organización estadounidense sin ánimo de lucro ALS Association anunció que invertirá tres millones de dólares en la plataforma de ensayos (plataforma HEALEY) con el objetivo de acelerar el desarrollo de tratamientos efectivos para la ELA. El dinero se repartirá a razón de un millón por año durante tres años, con el cual se pretende respaldar la investigación de la plataforma, dónde se evaluará la eficacia de múltiples tratamientos simultáneamente. El ensayo se lanzó el pasado mes de septiembre en el Centro Sean M. Healey & AMG para ELA en el Hospital General de Massachusetts. La financiación se destinará a la coordinación clínica y de datos del Hospital General de Massachusetts, desarrollo de biomarcadores y el Centro de Monitorización y Medida de Resultados en el Instituto Neurológico de Barrow. ALS Association se unirá al comité responsable de asesorar sobre el progreso del estudio, el intercambio de datos, cuestiones presupuestarias, recaudación de fondos, reclutamiento de pacientes...entre otros asuntos. La base de esta plataforma no solo se basa en los datos aportados por expertos en la materia, las fundaciones de ELA, en el Consorcio NEALS, socios de la industria o agencias reguladoras, también son necesarias las colaboraciones con personas y familias con que padecen ELA. Después del anuncio, el Centro Healey abrió su ensayo con cinco terapias candidatas de entre 30 solicitudes de 10 países. Elegidos por un grupo de investigadores líderes y miembros del Comité Asesor de Ciencias del Centro Healey, los tratamientos experimentales incluyen el verdiperstat de Biohaven Pharmaceuticals, el zilucoplan de Ra Pharma, el CNM-Au8 de Clene Nanomedicine, la pridopidina de Prilenia y la inmunoterapia IC14 de Implicit Bioscience. La prueba de la plataforma comenzará con tres de estas terapias, seguidas pronto por las dos restantes. Además de evaluar los diferentes tratamientos, la plataforma incluirá múltiples biomarcadores prometedores y medidas de resultado dirigidas al desarrollo de nuevas herramientas para medir la efectividad de las terapias. La plataforma puede incorporar terapias clínicas recientemente desarrolladas para reducir el tiempo que puede llevar identificar un posible tratamiento y probarlo. El diseño del ensayo también aumenta el acceso a los ensayos clínicos y disminuye los costos al determinar rápidamente la efectividad del tratamiento. Además, los resultados de todos los sujetos en los grupos de

placebo se pueden combinar, lo que en última instancia conduce a datos más sólidos. Sin duda trabajos de colaboración como este, permitirán llevar más rápido nuevas terapias y mejores terapias a las personas con ELA.

---

## **ENSAYO ABIERTO DE FASE IB / IIA DE MN-166 (IBUDILAST) EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA): UN ENSAYO CLÍNICO BASADO EN CRITERIOS DE VALORACIÓN DE BIOMARCADORES S Badu (USA)**

Kazuko Matsuda, MD, PhD, MPH, director médico de MediciNova, presentó el Ensayo Clínico con Ibudilast, una molécula antiinflamatoria en ELA, con la intención de reducir los niveles de moléculas inflamatorias, al tiempo que aumenta los niveles de factores neurotróficos, que son moléculas que pueden estimular el crecimiento de las neuronas. La captación de PBR28-PET (PBR-PET) en cortezas motoras ha mostrado criterios prometedores de valoración en un ensayo clínico en la enfermedad de Parkinson. La evidencia reciente sugiere una mayor captación de PBR-PET en las cortezas motoras primarias en personas que viven con esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

El ensayo reclutó a 51 pacientes en diversas etapas de la enfermedad y los asignó al azar a seis meses de tratamiento con ibudilast o placebo, agregado al tratamiento estándar Rilutek. El objetivo principal era evaluar la seguridad y tolerabilidad de Ibudilast 100mg /día y observar el efecto sobre los resultados clínicos evaluados con la escala funcional ALSFRS-R y la capacidad vital durante 36 semanas.

El estudio concluye, que el Ibudilast puede ser más efectivo para tratar ELA en personas con un historial más corto de la enfermedad, es decir, aquellos diagnosticados con menos de 18 meses antes de recibir el tratamiento, no experimentando progresión de la enfermedad (la Escala ALSFRS-R). El cambio promedio en las puntuaciones de ALSFRS-R desde el comienzo del estudio hasta los seis meses de tratamiento no fue significativamente diferente en los pacientes tratados con ibudilast y con placebo, probablemente debido a una variación significativa de persona a persona - tasa de progresión de la enfermedad, Forma de inicio de la enfermedad y dispersión de las puntuaciones de ALSFRS-R al comienzo del ensayo. Esto llevó a la pregunta de si ciertas personas podrían ser más propensas a beneficiarse del tratamiento

con ibudilast. Específicamente, los investigadores observaron que el tiempo desde el inicio de ELA, podría predecir las respuestas al tratamiento. Para averiguarlo, volvieron a analizar los datos de este ensayo clínico utilizando modelos estadísticos que tuvieron en cuenta el historial de la enfermedad. Al finalizar este análisis, se consideró participantes con historial corto (menos de 600 días desde el inicio de la ELA) o historial largo (más de 600 días). El primer análisis se realizó utilizando los datos recopilados antes del inicio del tratamiento. Entre las personas con un historial corto en ELA, hubo una fuerte correlación negativa entre la duración de la enfermedad y los datos obtenidos del ALSFRS-R. Esta correlación no fue significativa en personas con una larga historia de ELA. Esto sugiere que, "se espera que la eficacia del Ibudilast, sea efectiva en pacientes con un historial corto de ELA. Se están realizando análisis post hoc adicionales para evaluar la relación de dosis con los resultados de tolerancia

---

## **NUROWN, ENSAYO CLÍNICO EN FASE 2, ALEATORIZADO, EN PACIENTES CON ELA: RESULTADOS DE SEGURIDAD, CLÍNICOS Y BIOMARCADORES**

**Ames D. Berry, Merit E. Cudkowicz, Anthony J. Windebank, Nathan P. Staff, Margaret Owegi, Katherine Nicholson, Diane McKenna-Yasek, Yossef S. Levy, Natalie Abramov, Haggai Kaspi, Munish Mehra, Revital Aricha, Yael Gothelf, Robert H. Brown**

El objetivo de este ensayo fue determinar la seguridad y la eficacia del tratamiento desarrollado por NurOwn con células madre mesenquimales (MSC) derivadas de médula ósea inducidas para secretar factores neurotróficos (NTF), proteínas que favorecen la supervivencia de las neuronas. Estas fueron administradas de forma combinada por vía intratecal (directamente en el espacio subaracnoideo) e intramuscular a participantes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en un ensayo controlado aleatorizado de fase 2.

El estudio incluyó a 48 participantes asignados al azar 3: 1 (tratamiento: placebo). Después de un período de 3 meses antes del trasplante, los participantes recibieron 1 dosis de células MSC-NTF (n = 36) o placebo (n = 12) y fueron monitorizados durante 6 meses. Se recogió líquido cefalorraquídeo (LCR) antes y 2 semanas después del trasplante.

**El estudio cumplió con su objetivo principal de seguridad.** La tasa de progresión de la en-

fermedad evaluada con la Escala Funcional de ELA revisada ALSFRS-R, en la población general del estudio, fue similar en los participantes tratados y los que recibieron placebo. En un subgrupo de progreso rápido preespecificado (n = 21), la tasa de progresión de la enfermedad mejoró en los puntos de tiempo tempranos (p <0.05). Para abordar la heterogeneidad, un análisis de respuesta mostró que una proporción más alta de participantes tratados, experimentó una mejora de la pendiente ALSFRS-R en  $\geq 1.5$  puntos/mes en comparación con el grupo control en todos los puntos temporales, y fue significativa en los progresores rápidos a las 4 y 12 semanas (p = 0.004 y 0,046, respectivamente). Los factores neurotróficos del LCR aumentaron y los biomarcadores inflamatorios del LCR disminuyeron en los participantes tratados (p <0.05) después del trasplante. Los niveles de proteína quimioatrayente del monocito 1 (implicada en el tránsito de células del sistema inmune) en LCR se correlacionaron con la mejora de la puntuación en la escala ALSFRS-R hasta 24 semanas (p <0.05).

Con todo ello, se puede concluir que el trasplante de dosis única de células MSC-NTF es seguro y demostró signos prometedores de eficacia tempranos. Esto establece un camino prometedor hacia un ensayo clínico, fase 3, aleatorizado multidosis de trasplante autólogo intratecal de células MSC-NTF en ELA.

---

## **SEGURIDAD, PK, PD Y EFICACIA EXPLORATORIA EN DOSIS ÚNICAS Y MÚLTIPLES ESTUDIO DE UN OLIGONUCLEÓTIDO ANTISENTIDO SOD1 (TOFERSEN) EN PARTICIPANTES CON ELA** **T Miller (USA)**

En la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) aproximadamente el 2% de los casos de ELA están relacionados con mutaciones de superóxido dismutasa (SOD1). Se han identificado más de 200 mutaciones SOD1 con una variación sustancial en la tasa de progresión de la enfermedad.

La toxicidad de SOD1 mutante es secundaria a la ganancia de función, no a la pérdida de actividad de SOD1, lo que sugiere que la reducción de SOD1 puede ser terapéutica. Tofersen, un oligonucleótido diseñado para reducir el ARNm de SOD1, está en desarrollo para el tratamiento de SOD1-ALS.

En esta segunda fase se ha evaluado la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética (PK) y farmacodinámica (PD) de tofersen en personas con ELA con mutación del gen SOD1 (SOD1-ALS).

Este estudio aleatorizado, controlado con placebo, de dosis única y ascenso múltiple del estudio, 50 pacientes con mutación SOD1 confirmada fueron seleccionados al azar para recibir tofersen (20, 40, 60 o 100 mg) o placebo durante 12 semanas. La terapia de investigación de Biogen tofersen puede reducir significativamente los niveles tóxicos de la proteína SOD1 y puede retrasar la progresión de la discapacidad en personas con esclerosis lateral amiotrófica familiar (ELA) causada por mutaciones SOD1, según muestran los resultados provisionales del estudio. Las personas tratadas con tofersen también mostraron una tendencia hacia un declive clínico más lento, según su modesta reducción en los valores de la Escala funcional de ELA (ALSFRS-R). Estos pacientes también mostraron una disminución más lenta de su función respiratoria y fuerza muscular. Se encontró que los participantes se beneficiaron más de la dosis de 100 mg, mostrando mayores diferencias entre las diversas medidas clínicas en comparación con el grupo placebo. Se encontró que la terapia era segura y bien tolerada, y la mayoría de los eventos adversos informados fueron de gravedad leve o moderada. Este ensayo en fase 1/2 concluye que los datos provisionales demuestran la reducción de SOD1 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) apoyando firmemente la investigación adicional de la eficacia de tofersen en personas con SOD1-ALS y respaldan el avance del compuesto experimental en estudios de fase 3 para confirmar aún más su eficacia y seguridad.

---

## **IMPACTO POSITIVO DEL EJERCICIO FÍSICO EN LA CALIDAD DE VIDA Y EL ESTADO EFECTIVO DE LOS PACIENTES CON ELA**

### **D. Lulé (Alemania) TBC**

Estudio realizado por la Universidad de Ulm (Alemania) y la Universidad de Warsaw (Polonia), sobre el análisis del ejercicio físico y las terapias físicas, su influencia en la calidad de vida y el estado afectivo del paciente.

El ejercicio físico es una piedra angular de la atención médica en la ELA. La cuantificación del ejercicio físico (incluidas las terapias y la actividad del tiempo de ocio) y su impacto en el bienestar del paciente con la calidad de vida (QoL) y la depresión como indicadores de buena adaptación psicosocial (PSA) no se conocen bien. En un diseño prospectivo dentro del proyecto "NE-

CESIDADES EN ELA", se incluyeron N = 75 pacientes ambulatorios e ingresados con ELA tratados en estos hospitales. Fueron entrevistados sobre terapias físicas (logopedia, fisioterapia, terapia ocupacional) y su actividad general de tiempo libre (incluidos deportes, mantenimiento del hogar, jardinería, etc.). Se registraron datos demográficos y parámetros clínicos (datos funcionales a través de la escala ALSFRS-R, fecha de inicio/diagnóstico, progresión, dolor, trastornos del sueño, otras enfermedades) y apoyo social. Los pacientes fueron evaluados cognitivamente (ECAS), calidad de vida individual (SEIQoL), calidad de vida global (ACSA) y depresión (ADI12).

Los Resultados indicaron que los pacientes tenían una discapacidad física moderada (mediana ALSFRS-R de 34). El 45% recibió soporte ventilatorio, el 43% informó problemas de sueño y el 56% informó dolor físico, de los cuales la mitad tenía dolor diario. El 23% (17/75) presentó una depresión clínicamente relevante. La mediana de la calidad de vida global fue de 1 (en la escala ACSA de -5 a +5), la mediana de calidad de vida individual fue del 69% (lo que indica una buena calidad de vida de 0 a 100%). Los pacientes con parejas y aquellos con un alto apoyo social informaron una mayor calidad de vida y una depresión más baja que aquellos que carecían de estos apoyos sociales o familiares. Solo el 12% de los pacientes declararon que no les gustaba la rehabilitación física en general; los que tenían una discapacidad física significativamente mayor y mostraban una progresión más rápida de la enfermedad, estaban más deprimidos y mostraban una Calidad de Vida más baja. Con respecto a la actividad rutinaria, el 26% pudo realizar actividad física moderada a intensiva, El resto de pacientes utilizó una actividad física pasiva mínima (posición: sentadas o acostadas). Además, el 51% de los pacientes mostraron actividad física intensiva que induce el sudor (por ejemplo, entrenador en el hogar, natación, higiene corporal). La intensidad del entrenamiento físico se correlacionó significativamente con una disminución reducida en la progresión de la enfermedad. Las horas totales de actividad física solo se asociaron mal con una mejor adaptación psicosocial. El 81% de los pacientes recibió fisioterapia, terapia ocupacional y logopedia. La mediana de satisfacción con las terapias fue muy alta (90%). Cuantas más terapias (especialmente logopedia), mejor será la calidad de vida global. Existe una asociación inversa del tiempo de fisioterapia y depresión.

El estudio concluye, que en general, los pacientes con ELA tienen que enfrentarse continuamente a pérdidas en su movilidad general, sin embargo,



pueden experimentar una calidad de vida satisfactoria y una baja depresión. El apoyo social influye positivamente a la adaptación psicosocial. Una aversión general a la actividad física tiene un efecto negativo en el curso de la enfermedad y el estado de ánimo. Un resultado negativo fue la relación entre la actividad física y la adaptación social, mientras que la fisioterapia, la terapia ocupacional y la logopedia tuvieron un impacto significativamente positivo en la calidad de vida.

### **FISIOTERAPIA PARA PERSONAS CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA: PERCEPCIONES ACTUALES**

**Vanina Dal Bello-Haas, Physiotherapy Program, School of Rehabilitation Science, McMaster University, Hamilton, ON, Canada**

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa e inevitablemente mortal. Actualmente no existe cura y la esperanza de vida suele ser de 2 a 5 años después del inicio de los síntomas. A pesar de la falta de una cura y de su rápida progresión, se considera una "enfermedad tratable" y la rehabilitación es parte de una atención óptima e integral. Además de las otras profesiones de atención médica que conforman el equipo de atención médica, la fisioterapia desempeña un papel fundamental en el tratamiento general de las personas con ELA. La fisioterapia se adapta a las necesidades y objetivos del individuo, se enfoca en abordar los síntomas y maximizar la función y participación, permitiendo a las personas con ELA vivir sus vidas al máximo y con calidad. Tras revisar algunos de los hallazgos más recientes de la investigación de ELA con implicaciones para la práctica de fisioterapia, los autores concluyen que cada vez se reconoce más que la rehabilitación, en general, y la fisioterapia, en particular, pueden mejorar en gran medida la función, la participación y la calidad de vida de las personas con ELA. El estado actual del conocimiento en esta área indica que las guías de práctica actuales para el manejo de la terapia física dependen en gran medida de la opinión y el consenso de expertos, aunque está por surgir la investigación de la terapia física. Se necesita más evidencia para corroborar intervenciones específicas de fisioterapia para individuos con ELA.

### **RESULTADOS INFORMADOS POR EL PACIENTE DE LA FISIOTERAPIA EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA: ESTUDIO OBSERVACIONAL EN LÍNEA**

**Robert Meyer<sup>1</sup>, MD; Susanne Spittel<sup>1,2</sup>, MSc; Laura Steinfurth<sup>1</sup>, MD; Andreas Funke<sup>1</sup>, MD; Dagmar Kettemann<sup>1</sup>, MD, Dr Med; Christoph Münch<sup>2</sup>, MD, Dr Med; Thomas Meyer<sup>1,2</sup>, MD, Dr Med; André Maier<sup>1</sup>, MD, Dr Med<sup>1</sup>**  
**Center for ALS and other Motor Neuron Disorders, Department of Neurology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany**  
**2Ambulanzpartner Soziotechnologie APST GmbH, Berlin, Germany**

La fisioterapia es un componente esencial del tratamiento multidisciplinario en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Sin embargo, la relevancia de la fisioterapia además de la preservación de la fuerza muscular y el mantenimiento funcional permanece esquivo a día de hoy.

El propósito de este estudio fue examinar la percepción de los pacientes de las sesiones de fisioterapia durante la progresión de los síntomas utilizando un enfoque de evaluación por internet. Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal y observacional. El reclutamiento tuvo lugar en un centro de ELA en Berlín, Alemania. Para la autoevaluación en línea se estableció en una plataforma de gestión de los casos durante un período de 6 meses. Los participantes autoevaluaron la progresión de la enfermedad haciendo uso de la Escala Funcional de ELA Revisada (ALSFRS-R) y monitorizaron la eficacia de la terapia utilizando el Measure Yourself Medical Outcome Profile (MYMOP) (la traducción podría ser Perfil de Resultados Médicos Autoevaluable). Se utilizó la puntuación neta del promotor (del inglés NPS) para investigar los niveles de recomendación de fisioterapia, calculada como la diferencia entre el porcentaje de partidarios y detractores.

En total fueron reclutados para este estudio cuarenta y cinco pacientes con ELA. Veintisiete (60.0%) comenzaron la evaluación en línea. La duración media de las sesiones de fisioterapia por semana fue de 142,7 minutos con una frecuencia media de 2,9 veces por semana. Según lo definido por la entrada de MYMOP, los síntomas más preocupantes se informaron en piernas (62.2%), brazos (31.1%) y con menos frecuencia en el torso (6.7%). Como se esperaba para una enfermedad progresiva, hubo una disminución funcional de

3 puntos en el ALSFRS-R al final del período de observación (n = 20). Además, el MYMOP mostró una pérdida significativa de 0.8 en el puntaje compuesto, 0.9 en el puntaje de actividad y 0.8 en el síntoma objetivo. A pesar del deterioro funcional, la recomendación de fisioterapia saltó de un valor inicial de 20 puntos NPS a 50 puntos al final del estudio (p = 0,05).

Como conclusión se puede decir que los pacientes con ELA perciben la fisioterapia como un método de tratamiento importante. A pesar del deterioro funcional, los pacientes están satisfechos con la fisioterapia y recomiendan esta intervención. Los resultados también subrayan cómo cambia la percepción de la fisioterapia a lo largo de la enfermedad. La fisioterapia en la ELA debe considerarse como una intervención asistencial y paliativa de atención médica más allá de los parámetros de resultados funcionales.

---

## UNA PRUEBA DE BLOQUEO DEL NERVI SUPRAESCAPULAR PARA EL DOLOR DE HOMBRO EN LA ENFERMEDAD DE LA NEURONA MOTORA

**P. Allcroft (Australia)**

Los datos clínicos indican que un 70% de los pacientes con ELA/EMN sufren dolores, siendo uno de los más molestos el dolor de hombro, un síntoma angustiante pero poco informado y mal manejado en personas con ELA/EMN. Se requiere el uso de opioides fuertes a menudo, lo cuales pueden dar una variedad de efectos secundarios. El bloqueo del nervio supraescapular (SSNB) es una terapia segura y efectiva para el dolor crónico del hombro en una variedad de enfermedades. Hasta la fecha no ha habido ensayos que examinen el papel del SSNB en el dolor de hombro en pacientes con ELA/EMN. El Objetivo de este estudio fue cuantificar la prevalencia del dolor de hombro en personas con ELA/EMN y evaluar la eficacia del bloqueo del nervio supraescapular (SSNB) (bupivacaína 0,5%, metilprednisolona 40 mg, inyección de 11 ml) para el tratamiento de este síntoma.

Para realizar el estudio, se entrevistó a 49 pacientes con ELA, que acuden a una Unidad de ELA, con presencia de dolor de hombro clínicamente significativo. La tasa de dolor en el hombro se comparó con una cohorte de edad y sexo. A 27 pacientes con dolor significativo en el hombro se les ofreció un SSNB para controlar el dolor. 10 de los pacientes tenían dolor de hombro bilateral y

ambos fueron inyectados haciendo un total de 37 hombros. Los pacientes fueron seguidos durante un total de tres meses, o hasta la muerte. El dolor de hombro se midió usando la escala de dolor e incapacidad del hombro (SPADI) y se comparó con las puntuaciones iniciales y el grupo de control con placebo de un estudio anterior que usaba la misma metodología para el bloqueo nervioso.

Los Resultados indican, que la prevalencia del dolor de hombro en los tres meses previos a la encuesta fue del 51% en comparación con una tasa de dolor del 11.7% de la cohorte comunitaria. El 62% de los pacientes había sufrido dolor constante en el hombro durante 3 meses. Después del SSNB hubo una mejoría estadística y clínicamente significativa de las puntuaciones de dolor desde el inicio (58.4 / 100) en la semana 1 (20.8, p <0.000), semana 6 (17.6, p <0.000) y semana 12 (30.4, p 0.001). Hubo una mejoría clínica y estadísticamente significativa en comparación con el grupo control en cada intervalo de tiempo. No hubo eventos adversos derivados del SSNB.

El estudio concluye que aproximadamente el 50% de los pacientes con enfermedad de la neurona motora sufren dolor en el hombro. Esto tiene un efecto adverso sobre la calidad de vida, el sueño y requiere el uso de opioides fuertes que pueden tener efectos secundarios. El bloqueo del nervio supraescapular es una terapia segura y efectiva para el tratamiento del dolor de hombro en personas con ELA/EMN.

---

## DOLOR EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA: PERSPECTIVAS Y PRÁCTICAS DE PACIENTES Y MÉDICOS

**Helen E. Stephens, Erik Lehman, Divisha Raheja, Chengwu Yang, Susan Walsh, Donna B. McArthur & Zachary Simmons (2015): Pain in amyotrophic lateral sclerosis: Patient and physician perspectives and practices, Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration, DOI: 10.3109/21678421.2015.1074701**

El objetivo de este estudio fue comprender mejor la experiencia y el impacto del dolor en los pacientes con ELA en los EE. UU., y encuestar a los médicos sobre sus prácticas de evaluación y manejo del dolor en pacientes con esta enfermedad.

Los pacientes completaron una encuesta en línea sobre el dolor en la ELA. A los médicos especialistas en ELA se les envió una encuesta por correo

electrónico sobre sus experiencias en la evaluación y el manejo del dolor de los pacientes.

Casi el 75% de los pacientes con ELA informaron dolor significativo, y la mayoría pensó que la ELA era la fuente de al menos parte de ese dolor. Los puntajes de intensidad del dolor (promedio 3.9/10) y los puntajes de interferencia del dolor (promedio 4.3/10) fueron moderados en general, pero casi el 80% de los participantes tomaban medicamentos para el dolor, incluido el 22% usando opioides. Casi el 25% de los pacientes pensaron que necesitaban medicamentos más fuertes para el dolor de lo que estaban recibiendo.

Los médicos generalmente evalúan y manejan el dolor en pacientes con ELA, pero pocos usan herramientas de evaluación estandarizadas. Casi dos tercios consideraron que existe la necesidad de mejores prácticas de manejo del dolor y más de un tercio consideró que se necesitaba una mejor capacitación. En conclusión, el dolor en pacientes con ELA no siempre está bien controlado. La mejora en la atención puede verse facilitada por un enfoque más estandarizado para la evaluación, y por la educación y capacitación adicional de los profesionales de la salud de la ELA.

---

## **INTENCIONES DE LOS PROFESIONALES DE LA SALUD CANADIENSES PARA RECOMENDAR EL EJERCICIO A LAS PERSONAS QUE VIVEN CON ELA**

**Kelvin E. Jones, Tanya R. Berry, Aaliya S. Merali and Vanina Dal Bello-Haas**

Este estudio tenía como objetivo proporcionar una visión general a nivel nacional de las actitudes, la presión social, la capacidad percibida y las intenciones de los profesionales de la salud hacia la prescripción de ejercicio para las personas que viven con ELA. Para ello se elaboró una encuesta en línea de profesionales de la salud médicos y no médicos que trabajan en clínicas académicas de ELA en todo Canadá.

La tasa de respuesta fue del 48% (84/176) con el 30% de los encuestados identificados como médicos, el 63% como otros profesionales de la salud y el resto como personal administrativo o de investigación. Existía una división significativa de los encuestados en cuanto a sus intenciones de proporcionar asesoramiento sobre la práctica de ejercicio: 24% improbable y 45% probable. Los encuestados con bajas intenciones fueron profesionales que consideraron esta actividad

fuera de su alcance de su consulta. Sin embargo las medidas de intención y actitud fueron más positivas en lo que a flexibilidad se trata en comparación con la fuerza y el ejercicio aeróbico. Las percepciones de la presión social y la capacidad de proporcionar asesoramiento sobre el ejercicio se correlacionaron significativamente con la intención en los tres modos de ejercicio en todos los encuestados. Los temas cualitativos identificados como barreras para la prescripción de ejercicio fueron la falta de confianza o competencia (31% médicos, 32% en general), tolerancia del paciente (30% del total), falta de evidencia (22% médicos) y falta de infraestructura (22% médicos).

Si bien la "falta de evidencia" para el beneficio del ejercicio fue un elemento disuasorio para los médicos, el problema más importante para todos los encuestados fue desarrollar la competencia y la confianza en la prescripción de ejercicios para los pacientes con ELA.

---

## **TERAPIA DE EJERCICIO AERÓBICO EN PACIENTES AMBULATORIOS CON ELA: UN ENSAYO CONTROLADO ALEATORIO**

**Annerieke C. van Groenestijn, MD, PhD, Carin D. Schröder, PhD, Ruben P. A. van Eijk, MD, Jan H. Veldink, MD, PhD, Esther T. Kruitwagen-van Reenen, Jan T. Groothuis, MD, PhD, Hepke F. Grupstra, MD, MSc, Marga Tepper, MD, MSc, Reinout O. van Vliet, MD, MSc, Johanna M. A. Visser-Meily, MD, PhD, and Leonard H. van den Berg, MD, PhD**

La debilidad causada por la degeneración de las neuronas motoras en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) puede provocar una disminución en la actividad física, lo que resulta en pérdida de habilidades y la reducción de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

El objetivo de este estudio fue estudiar la efectividad de la terapia de ejercicio aeróbico (TEA) en la CVRS genérica y específica para la enfermedad en pacientes ambulatorios con ELA.

Para ello se llevó a cabo un ensayo multicéntrico, ciego para el evaluador, aleatorizado y controlado. Mediante un modelo de aleatorización bifásico, los pacientes ambulatorios con ELA fueron asignados (1: 1) a TEA + atención habitual (AH) o solamente AH. La TEA consistió en un programa de ejercicios de ciclismo aeróbico de 16 semanas.

Las medidas de resultado primarias fueron: el cuestionario para evaluación de ELA de 40 ítems (ALSAQ-40) y las puntuaciones del resumen del

componente mental y del resumen del componente físico de la encuesta de formato corto SF-36. El análisis por protocolo se realizó para aquellos pacientes que asistieron  $\geq 75\%$  de las sesiones de entrenamiento.

De 325 pacientes seleccionados, 57 fueron asignados al azar: 27 a TEA + AH y 30 a AH. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en la encuesta ALSAQ-40 (-1.07; intervalo de confianza [IC] del 95%: -2.6 a 0.5,  $P = 0.172$ ) ni para SF-36 mental (0.24; -0.7 a 1.1,  $P=0.576$ ) o física (-0.51; -1.4 a 0.38,  $P = 0.263$ ). No se observaron eventos adversos relacionados con la TEA. Los análisis por protocolo mostraron un deterioro significativamente menor en ALSAQ-40 (-1.88, -3.8 a 0.0,  $P = 0.046$ ) en el grupo que recibió TEA + AH en comparación con los que solo recibieron AH.

Como conclusión, se puede decir que la combinación de TEA + AH no fue superior a la AH aislada en cuanto a la preservación de la CVRS en pacientes ambulatorios con ELA. Sin embargo, desafortunadamente, el estudio tuvo poca potencia, porque solo 10 pacientes completaron el protocolo. Aún con eso, parece que la combinación TEA + AH podría preservar la CVRS específica de la enfermedad en pacientes con una progresión lenta de la enfermedad.

## **CUIDADOS PALIATIVOS Y UTILIZACIÓN DE LA ASISTENCIA SANITARIA AL FINAL DE LA VIDA EN PERSONAS CON ELA**

### **L. Deliens (Bélgica)**

Las personas con ELA en una etapa avanzada y cerca del final de su vida tienen una carga de síntomas muy alta y necesitan varios servicios de salud, incluidos los cuidados paliativos.

Los cuidados paliativos son el enfoque que mejora la calidad de vida de los pacientes y la de sus cuidadores/ familiares que enfrentan el problema asociado con enfermedades graves, a través de la prevención y alivio del sufrimiento mediante la evaluación temprana de necesidades y tratamiento oportuno del dolor y otros problemas físicos, sociales o existenciales.

En ELA se recomienda que el tratamiento de los síntomas y los cuidados paliativos comiencen inmediatamente o poco después del diagnóstico. Por lo tanto, los cuidados paliativos son aplicables en etapas tempranas en el curso de la enfermedad, junto con otras terapias destinadas a prolongar la vida, e incluyen las investigaciones necesarias para comprender y manejar mejor las complicaciones

clínicas angustiantes.

En algunos casos de ELA, el sufrimiento existencial se vuelve insoportable y, en estos casos, la eutanasia puede ser la única opción correcta o último recurso cuando un paciente competente lo solicita explícitamente y los proveedores de atención médica lo evalúan adecuadamente. Sin embargo, se sabe poco sobre estos enfoques dentro de la atención médica, la eutanasia o la muerte voluntaria asistida, al final de la vida en pacientes con ELA. En Bélgica, donde se ha legalizado la eutanasia o la muerte asistida voluntaria, las personas con ELA tienen acceso a la eutanasia, encontrándose una alta incidencia de eutanasia de pacientes con ELA que la solicitan, estos datos epidemiológicos a gran escala en Bélgica, han sido conseguidos de las bases de datos administrativas vinculadas a datos de reclamos de salud, datos de causas de muerte y datos de casos de eutanasia informados. Los datos administrativos proporcionan una fuente valiosa para describir la utilización de la atención médica en poblaciones pequeñas como la ELA, pero se necesita más evidencia clínica sobre las ventajas y desventajas de iniciar o finalizar los tratamientos al final de la vida.

### **Casos reportados de eutanasia**

	<b>ELA</b>	<b>Cáncer</b>	<b>Resto</b>
2014	40 (14%)	1304	1928 (1,9%)
2015	54 (19%)	1371	2022 (2%)
2016	47 (16%)	1354	2028 (2%)
2017	67 (23%)	1417	2309 (2,3%)

### **¿Dónde mueren los pacientes con ELA en Bélgica?**

49% en el hospital, 39% en el hogar, 7% en el hogar de ancianos

\*En general el 80% de las personas quieren morir en casa

### **Resultados del estudio**

- El 44% recibió cuidados paliativos especializados en los últimos 2 años de vida.
- El 22.3%, se inició en los últimos 14 días de vida
- El 56% no tuvo acceso a cuidados paliativos especializados
- El 39% de los pacientes con ELA murieron en casa
- Los Cuidados Paliativos tuvieron un promedio de 3 contactos/semana con el cuidador principal en el último mes de vida
- Este estudio, ha utilizado datos administrativos durante un período de 6 años.
- Los servicios de cuidados paliativos especializados fueron utilizados por el 44% de pacientes con ELA, Cáncer 47%, EPOC 12%.

- Los Cuidados Paliativos se inició para el 10% de los pacientes en las últimas 2 semanas.
- Casi la mitad de los pacientes con ELA, fueron hospitalizados o sometidos a pruebas de diagnóstico en el último mes de vida
- La utilización de la atención médica para el manejo clínico implica principalmente el tratamiento del insomnio o fatiga, la trombosis venosa o el dolor.
- Alrededor del 13% utilizo gastrostomía.
- Solo el 39% murió en el hogar (cáncer 29%, EPOC 28%)

### Conclusión

- El uso de la atención médica en aquellos que murieron con ELA en Bélgica fue alto
- Elevado consumo de medicamentos para tratar el dolor, la fatiga y la trombosis venosa
- Se necesitan estudios comparativos con otros países.
- Las pautas clínicas pueden mejorarse aún más
- Se necesita más evidencia sobre las ventajas y desventajas de iniciar o finalizar los tratamientos al final de la vida

## APOYO A LOS CUIDADORES FAMILIARES DE ELA DESDE EL DIAGNÓSTICO HASTA EL DUELO: EL ENFOQUE PALIATIVO PARA LA ATENCIÓN

### S Aoun (Australia)

Los cuidadores familiares tienen un papel central en el cuidado y el apoyo de las personas con ELA (PwMND), pero enfrentan desafíos desde el diagnóstico hasta el duelo con múltiples pérdidas infligidas durante su experiencia de cuidado. Pueden experimentar una variedad de preocupaciones físicas y psicológicas y deficiencias en la calidad de vida y los contactos sociales. Se ha estimado que el coste económico de las familias que apoyan a PwMND en Australia es del 54% de los costos económicos totales. Sin embargo, sus necesidades de apoyo a menudo se descuidan porque el enfoque de los servicios se centra principalmente en los pacientes y algunos cuidadores se denominan pacientes "ocultos". Esta presentación describe una serie de iniciativas basadas en la evidencia, desde el diagnóstico hasta el duelo, que deben imple-

mentarse o reforzarse en la práctica estándar para mejorar la salud y el bienestar social de los cuidadores familiares.

Comenzando con la recepción de las malas noticias del diagnóstico descrito como "golpeado entre los ojos", una encuesta australiana reveló los aspectos más importantes para reducir la tasa de insatisfacción del 36% de los cuidadores familiares al recibir el diagnóstico.

Para mejorar algunos de los efectos negativos del cuidado, una intervención de apoyo ha resaltado y abordado las prioridades de apoyo que están directamente relacionadas con el bienestar de los cuidadores de pacientes con ELA. Este enfoque centrado en el cuidador ha permitido la oportunidad de mantener conversaciones sistemáticas sobre las necesidades prácticas, psicológicas, espirituales y existenciales de los cuidadores para apoyar a sus beneficiarios y también para ayudarse a sí mismos. El papel de las asociaciones de ELA es vital para abogar y apoyar el bienestar práctico y emocional de los cuidadores familiares y ayudarlos a navegar por los complejos sistemas de salud y atención comunitaria. Se escuchan comentarios de los cuidadores, como los siguientes: "Antes que contactara conmigo, yo estaba en la oscuridad, en cuanto a qué hacer; a quién contactar".

Adoptar un enfoque paliativo para la atención ayuda a la toma de decisiones al final de la vida al apoyar conversaciones tempranas con PwMND y sus cuidadores familiares sobre sus necesidades y preferencias, su bienestar y objetivos de atención y planificación anticipada.

Además, el conocimiento y la experiencia en cuidados paliativos deben extenderse más allá del dominio de los servicios especializados de cuidados paliativos para incluir el alcance completo de los servicios comunitarios y de salud que brindan atención.

Dado que el apoyo de duelo es el primo pobre de los cuidados paliativos, los hallazgos recientes de una encuesta nacional de duelo respaldaron los modelos sociales de cuidado de duelo, que se ajustan a un enfoque de salud pública, en lugar de depender únicamente de la atención profesional. Finalmente, la promoción de un enfoque de colaboración entre los proveedores de servicios y los cuidadores familiares está en el corazón de un enfoque de atención centrado en la persona. Los cuidadores familiares expresaron la necesidad de ser reconocidos como miembros fundamentales de la tríada de atención de pacientes con ELA.



---

## ROMPER LAS NOTICIAS DEL DIAGNÓSTICO DE ELA: ¿LA BRECHA ENTRE LOS ESTÁNDARES Y LA PRÁCTICA REAL?

**S Aoun (Australia)**

Romper las malas noticias del diagnóstico de ELA es un desafío tanto para quienes las transmiten como para quienes las reciben. La forma en que se da el diagnóstico es uno de los pasos más sensibles en los cuidados y tiene implicaciones para la forma en que los pacientes y sus familias pasan de las devastadoras noticias de su diagnóstico a las acciones necesarias para el apoyo a lo largo de la trayectoria de la enfermedad.

Para tener una idea más objetiva sobre este proceso todas las asociaciones de ELA en Australia facilitaron tres diferentes encuestas postales nacionales anónimas a pacientes, cuidadores familiares y neurólogos, centrándose en el protocolo SPIKES para comunicar malas noticias.

Los resultados proporcionaron una visión integral de la perspectiva de los pacientes (n = 248, tasa de respuesta del 29%) y de los cuidadores familiares (n = 194) y la de 69 neurólogos (tasa de respuesta del 50%).

Los datos recogidos fueron: Que el 36% de los pacientes y familiares no estaban satisfechos con la forma de dar el diagnóstico, dando bajas calificaciones sobre la capacidad /habilidades de sus neurólogos para entregar el diagnóstico. El tiempo que les dedicaban era motivo de satisfacción y mejor valoración en la capacidad/habilidades de los neurólogos. Los pacientes percibían que los neurólogos se sentían más cómodos cuando disponían de más tiempo para discutir preguntas y expectativas.

Las mayores diferencias significativas entre los neurólogos calificados con habilidades altas o bajas en la comunicación del diagnóstico se encontraban en cuatro dominios:

- responder con empatía a los sentimientos del paciente/familia. Las personas con ELA propusieron que una manera empática podría ser un intercambio de información junto a la cama.
- compartir la información y sugerir objetivos realistas
- explorar lo que el paciente / familia espera o espera
- haciendo un plan y seguimiento.

Casi el 70% de los neurólogos informaron que les resultaba difícil comunicar el diagnóstico y dos tercios estaban interesados en seguirse entrenando. Más de la mitad de los neurólogos en el estudio no habían recibido capacitación para dar el diagnóstico. Como conclusión se puede observar que con más de un tercio de respuesta de los pacientes, cuidadores/ familiares insatisfechos con su experiencia

y varias brechas entre la práctica real y la mejor práctica, hay espacio para mejorar en áreas específicas que podrían formar la base para cambiar este proceso, a través de la educación, formación y la implementación de las existentes normas en el cómo dar malas noticias. El camino a seguir para las mejores prácticas es implementar un enfoque más centrado en el paciente y sus familiares desde la etapa del diagnóstico

Reflexión: la capacitación es esencial, no solo deseable.

---

## AFECTO PSEUDOBULBAR EN LA ELA: NO ES SOLAMENTE UN ASUNTO DE RISA

**E Pioro (USA)**

El afecto pseudobulbar (PBA) es un trastorno neurológico resultante de diversas anomalías cerebrales, incluida la ELA. Resulta en arrebatos incontrolados de llanto y/o risa, de diversa gravedad y frecuencia. Los episodios de PBA son: (1) involuntarios, generalmente incontrolables y, a menudo, exagerados, (2) a menudo diferentes del estado de ánimo subyacente del paciente y (3) propensos a causar angustia y aislamiento social.

El reconocimiento de la PBA se atribuye a Charles Darwin, quien escribió en 1872 que: "ciertas enfermedades cerebrales, como la hemiplejía, la degeneración del cerebro y el estado senil, tienen una tendencia especial que induce al llanto". Desde entonces, la PBA ha sido conocida por múltiples nombres, que incluyen: labilidad emocional, incontinencia emocional, trastorno de la expresión emocional involuntario de risa y llanto patológicos. La falta de una "etiqueta" consistente, junto con un registro inconsistente de la gravedad, condujo a estimaciones de frecuencia imprecisas. La escala de labilidad del SNC (LS), validada en varios ensayos clínicos, proporciona una medida de gravedad autoinformada con un puntaje  $\geq 13$  generalmente asociado con PBA clínicamente identificable. Los trastornos cerebrales comúnmente asociados con la PBA incluyen demencia de Alzheimer, ELA, esclerosis múltiple (EM), enfermedad de Parkinson, accidente cerebrovascular y lesión traumática cerebral (LCT). Un estudio prospectivo de 5290 pacientes en múltiples centros de EE. UU., identificando PBA en  $> 1/3$ , especialmente aquellos con lesión traumática cerebral, Esclerosis Múltiple y ELA.

Estas y otras afecciones cerebrales han sugerido que la disfunción a lo largo de la vía frontopontocerebelosa subyace la patogénesis de la PBA. Estudios recientes de resonancia magnética aclararon

aún más el sustrato anatómico de la PBA. La PBA puede ser difícil de diagnosticar porque no siempre está "en toda regla" y puede ser leve, con arrebatos poco frecuentes o interpretada como una respuesta "normal" al recibir un diagnóstico grave como es de ELA, especialmente si el llanto es prominente. Curiosamente, los pacientes masculinos con ELA, con PBA tienden a reír con más frecuencia que llorar, mientras que las mujeres lloran con más frecuencia. La PBA puede confundirse con depresión, aunque ciertas características las diferencian. No obstante, la PBA y la depresión pueden coexistir, como se encontró en una cohorte de 1067 pacientes con ELA en los que cada punto creciente de CNS-LS inicial > 13 predijo un aumento del 11% en las probabilidades de depresión ( $p < 0,0001$ ). El tratamiento de la PBA se ha basado en una variedad de medicamentos antidepressivos hasta la aprobación de la FDA en 2010 de Nuedexta®, una combinación de dextrometorfano y dosis bajas de quinidina (DM/Q). Después de mucha investigación preliminar, un estudio fundamental mostró una supresión significativa de los episodios de PBA con dosificación de 20 mg/10 mg de DM/Q dos veces al día. DM/Q sigue siendo la forma más efectiva de reducir la PBA, que cuando es grave causa más angustia y una peor calidad de vida en pacientes con ELA

---

## PROGRESIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO Y CONDUCTUAL EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA TEMPRANA

**J Raaphorst (Holanda)**

El deterioro cognitivo y conductual en la ELA, especialmente cuando es grave, influye en la supervivencia. Se desconoce la frecuencia y el curso del deterioro cognitivo y conductual en pacientes con ELA precoz. Estos pacientes están subrepresentados en estudios previos, aunque generalmente se incluyen en ensayos clínicos.

El objetivo de este estudio, fue examinar la frecuencia y el curso del deterioro cognitivo y conductual en una cohorte de incidencia de pacientes con ELA temprana

Se incluyeron 74 pacientes con ELA, 23 pacientes con demencia frontotemporal variante conductual (bvFTD) y 34 controles sanos. Los pacientes con ELA (duración de los síntomas <12 meses) se sometieron a un examen neuropsicológico al inicio del estudio y, un subgrupo, a los 6 meses. Se

incluyeron pacientes con bvFTD con o sin ELA. El estudio se completó con un cuestionario de comportamiento (ALS-FTD-Q).

El estudio concluye que el deterioro cognitivo y conductual es menos frecuente en las etapas iniciales de la enfermedad en comparación con las cohortes de pacientes prevalentes. Las funciones ejecutivas y la cognición social se deterioran progresivamente, y una quinta parte de los pacientes con ELA cambian a una categoría más severa de disfunción frontotemporal, incluida la demencia frontotemporal con variante conductual.

Estos hallazgos de progresión de múltiples síntomas no motores en la ELA temprana suelen indicar datos interesantes a tomar en cuenta en los criterios de diagnóstico, la atención al paciente y los ensayos clínicos.

---

## DISFUNCIÓN COGNITIVA COMO UN ENDOFENOTIPO EN ELA CON C9ORF72 POSITIVA

**M Ryan (Irlanda)**

La expansión repetida patógena de C9orf72 se asocia con un mayor riesgo de deterioro cognitivo severo entre pacientes con ELA y un mayor riesgo de trastornos neuropsiquiátricos en los miembros de la familia de los portadores.

Los endofenotipos cognitivos son rasgos biológicos cuantitativos que vinculan los genes con trastornos clínicos más complejos. Como son medibles tanto en individuos afectados como no afectados, pueden aumentar aún más el poder estadístico de los estudios de genotipo-fenotipo.

El objetivo de este estudio fue identificar los primeros cambios cognitivos que ocurren en portadores C9orf72 pre-sintomáticos.

Se reclutó pacientes con ELA positivo C9orf72 (diagnosticados 2008-2018), familiares no afectados y controles sanos. Se realizaron pruebas genéticas, pruebas neuropsicológicas utilizando el Test de screening ECAS.

El resultado de este estudio indica que los portadores presintomáticos de C9orf72 fueron significativamente más jóvenes que los controles (44.2 v 63.5 años,  $p = 0.001$ ). La segregación por edad esperada de inicio de la enfermedad (según los antecedentes familiares) reveló que el 92% de los más jóvenes de la edad de inicio esperada, eran cognitivamente normales. Por el contrario, el 71% de los portadores pre-sintomáticos en personas con más edad, eran cognitivamente anormales ( $p = 0.003$ ).

Se observó una variación considerable en el fenotipo cognitivo de los portadores dentro de las familias con C9orf72.

Como conclusión indican los investigadores que con la aparición de posibles terapias genéticas dirigidas a los portadores de C9orf72, la definición de inicio de la enfermedad es importante. Estos datos demuestran que los cambios cognitivos probablemente presagian la aparición de más características de la enfermedad. Además, la presencia de cognición intacta en los portadores más jóvenes implica la necesidad de una estrecha vigilancia cognitiva de los portadores para caracterizar el punto más temprano de la evolución de la enfermedad.

---

## **DESARROLLO DEL MINDTOOLKIT PARA EL MANEJO DEL DETERIORO COGNITIVO Y CONDUCTUAL EN LA ENFERMEDAD DE LA NEURONA MOTORA: MÉTODO DELPHI MODIFICADO.**

**R Radakovic (UK)**

Hasta el 50% de las personas con EMN experimentan cambios cognitivos o de comportamiento, un área que ha llamado la atención de los investigadores en los últimos años. Si bien hay varias medidas que evalúan estos cambios, no existen recomendaciones estructuradas o pautas para su manejo. Investigadores en el Reino Unido están desarrollando el kit de herramientas MiND (MiNDToolkit) para llenar este vacío. Con el aporte de profesionales de la salud, servicios de atención social, expertos en investigación y pacientes con experiencia vivida, se ha diseñado una herramienta, que en la actualidad se encuentra en fase de experimentación.

---

## **EL IMPACTO DE LA SALUD MENTAL EN LA PROVISIÓN DE SERVICIOS DE SALUD AGUDA EN LA ENFERMEDAD DE LAS NEURONAS MOTORAS: UN ESTUDIO DE IMPORTANTE DE DATOS**

**J Trollor (Australia)**

Aún no se ha estudiado el impacto de la enfermedad mental, en relación a los servicios de salud. Esta es una brecha significativa dados los vínculos entre la ELA y la demencia frontotemporal y los

trastornos afectivos. Comprendiendo este asunto se podrá desarrollar estrategias específicas para que los servicios de salud satisfagan mejor las necesidades de este grupo.

Este estudio se realizó en una gran cohorte (n = 3.329) de entre 18 y 99 años (58% hombres) que fueron hospitalizadas en Nueva Gales del Sur (Australia) entre 2001 y 2015 de personas con ELA, con un período de seguimiento de tres años.

La enfermedad mental se definió como tener un ingreso en la unidad psiquiátrica, o ingreso en un hospital general donde se registrase un trastorno de salud mental/comportamiento, durante el año anterior. Los resultados del patrón pueden indicar que las necesidades de atención de salud física de las personas con ELA y enfermedades mentales se están abordando dentro de un marco holístico de atención de salud mental, y que existen barreras para el acceso a la atención para este grupo. A pesar de estar asociado con una mayor comorbilidad física, la enfermedad mental se asoció con tasas significativamente reducidas de hospitalización durante el período de seguimiento de los pacientes con ELA. Otros análisis investigarán la relación entre la enfermedad mental y el número de visitas al servicio de urgencias y la duración de la estadía en el hospital. Esto permitirá una mejor comprensión del impacto de la salud mental en el estado de salud y el uso agudo de los servicios de salud de las personas con ELA

---

## **LA TELESALUD BRINDA CONTRIBUCIONES SIGNIFICATIVAS A LA ATENCIÓN AL PACIENTE EN ELA**

**K Atkins (Australia)**

La telesalud es un área que está ganando impulso entre los proveedores de atención médica. En esta charla se explicó cómo el uso de la tecnología puede aliviar el impacto que la distancia podría tener en la atención al paciente que sufre la ELA. Una auditoría de seis meses realizada en Australia identificó que la telesalud fue utilizada tanto por personal médico como por profesionales aliados para brindar atención de forma remota. Esto significaba que los pacientes no necesitaban acudir a un hospital y podían discutir las necesidades de atención desde sus propios hogares. Estimaron que la telesalud había ahorrado 9000 kilómetros de viaje y \$6.000 dólares a personas con ELA. Acercar la atención al hogar puede ser especialmente importante para las personas con enfermedades más avanzadas que tienen dificultades para viajar.

## AVANZANDO EN LA INNOVACIÓN EN ALS: GENÉTICA VS ENTORNO

**Matthew Kiernan, Bushell Chair of Neurology,  
Universidad de Sydney**

**Ammar Al-Chalabi, Professor de Neurología y  
Genética de Enfermedades Complejas, King's  
College London**

**Adriano Chio, Professor of Neurology,  
University of Torino**

Desde el mismo descubrimiento de la Esclerosis Lateral Amiotrófica la comunidad científica se ha planteado el debate sobre el origen de esta enfermedad: ¿es producto del medio ambiente o de la genética? Ahora que pensamos que estamos a punto de desentrañar el funcionamiento de esta enfermedad y encontrar un tratamiento, dar respuesta a esta pregunta cobra aún mayor importancia: hacia dónde debe orientarse la financiación de la investigación, ¿a la genética o al medio ambiente?

El día 5 de diciembre, en una de las presentaciones satélite, a las 6:45 de la mañana, la compañía farmacéutica Cytokinetics ofreció un interesantísimo debate para averiguar qué pensaba la comunidad de la ELA al respecto, y para, en la medida de lo posible, avanzar una respuesta.

Con el título de Advancing innovation in ALS: The importance of Environment vs Genes [Cómo promover la innovación en la ELA: la importancia del medioambiente frente a la genética], este encuentro, moderado por Matthew Kiernan de la Universidad de Sydney comenzó con las ponencias de los eminentes neurólogos Ammar Al Chalabi, del King's College de Londres y Adriano Chiò, de la Universidad de Turín, para pasar después a un debate sobre la importancia del papel de la genética frente al medio ambiente y tratar de dilucidar cuál de estos campos debe considerarse como prioritario para acelerar la innovación en el tratamiento de la ELA.

En la era de la interacción virtual, antes de comenzar la sesión los participantes respondieron a esta pregunta del ambiente frente a la genética como causa fundamental de la ELA y la respuesta de los asistentes consistió en un abrumador "No lo sabemos" frente a unos pocos votos tanto para las causas genéticas como para las medioambientales, por sí solas.

El doctor Al-Chalabi fue el encargado de defender la importancia fundamental de la genética para entender y por tanto tratar esta enfermedad mientras que el doctor Chiò abanderaba la investigación medioambiental como causa principal de la esclerosis lateral amiotrófica.

En los últimos años una serie de genes aparecen de forma recurrente en los estudios de casos de

ELA y así, todos hemos ido familiarizándonos con nombres como SOD1, C9orf72, TARDP, FUS, o TDP43 y por eso importantes proyectos internacionales han decidido centrarse en la investigación genética, como el Proyecto MinE, en el que FUNDELA colabora activamente desde su inicio.

Sin embargo, desde el principio, esta enfermedad se ha asociado también a unas pautas de comportamiento o factores medioambientales. Por ejemplo, en Estados Unidos la ELA se conoce también como enfermedad de Lou Gherig por el jugador de los Yanquis de Nueva York y leyenda del béisbol estadounidense Lou Gherig, mientras que en Italia un estudio parece asociar esta enfermedad al fútbol.

De esta forma hay toda una serie de factores medioambientales, entendidos tanto como del entorno como del estilo de vida, que suelen aparecer asociados a la ELA. Así, podemos encontrar factores laborales, como estar en el ejército; de estilo de vida, como la práctica deportiva; de acontecimientos vitales, como sufrir una infección, un shock eléctrico o un trauma físico; e incluso el lugar de residencia o el nivel cultural.

Pero además de los factores exógenos debemos contar con los factores endógenos, como la flora bacteriana o los virus y en particular, los retrovirus, que en muchas ocasiones se encuentran asociados a los casos de ELA.

Para el doctor Al-Chalabi desde el punto de vista científico no puede haber dudas al respecto: la ELA tiene un origen genético, puesto que no existen evidencias teóricas, empíricas y estadísticas replicables que relacionen el origen de esta enfermedad con el medioambiente.

Mientras que el doctor Chiò habla de la ELA, y de las enfermedades de la motoneurona en general, como de una enfermedad "de código postal" más que genética, puesto que no todas las personas que tienen determinados genes desarrollan la ELA, mientras que es una enfermedad que tiende a desarrollarse en personas que comparten una serie de hábitos, estilos de vida y experiencias personales y que viven en una misma zona, por lo que están expuestos a unos mismos factores de riesgo medioambientales. Además, los propios factores medioambientales pueden alterar la composición genética del individuo a través de las mutaciones. Haciendo un poco de trampa y utilizando algunos de los argumentos presentados por el doctor Al-Chalabi en una exposición anterior 2 días antes ("Pregunta a los Expertos"), durante las jornadas científicas organizadas por la Alianza Internacional de Asociaciones de la ELA/EMN, además de los datos y razonamientos de ambos científicos y del propio moderador del encuentro, podemos tratar de avanzar las siguientes conclusiones:

---

## SESIÓN BÁSICA

---

El riesgo de contraer la enfermedad de la motoneurona se incrementa con la edad, pero no parece provenir de una única causa, los factores medioambientales son difíciles de establecer y es aún más difícil entender cuando hablamos de una relación de asociación o una relación causal, mientras que los factores genéticos por sí mismos no explican por qué determinadas personas no desarrollan la enfermedad ni por qué un mismo gen puede derivar en distintas enfermedades.

Siguiendo un esquema parecido al desarrollado para explicar la incidencia del cáncer, podríamos hablar de la ELA como una enfermedad que aparece siguiendo una estructura escalonada. Es decir al igual que en una escalera, debemos contar con una serie de pasos o escalones que van incrementando las posibilidades de que se desencadene la enfermedad.

En el caso concreto de la ELA este proceso parece estar compuesto por seis escalones. Los primeros escalones serían los factores genéticos - ya sea por la presencia de uno de los principales genes ya identificados, o de una combinación de toda una serie de genes - a los que deben sumarse una serie de factores "medioambientales" (entorno, estilo de vida, acontecimientos vitales...) para que se desarrolle la enfermedad.

Determinados genes podrían tener una mayor incidencia para el posible desarrollo de la enfermedad y por tanto representarían un mayor número de escalones, así por ejemplo el C9orf72 equivaldría a tres escalones y el TDP43 a dos, mientras que si partimos de que el SOD1 equivale a cuatro escalones, sólo haría falta la confluencia de dos escalones más medioambientales para que aparezca la enfermedad.

Por otro lado, determinados factores medioambientales representarían otros escalones de incremento del riesgo e incluso determinados hábitos como el tabaquismo podrían servir de detonantes para desarrollar la ELA.

Al finalizar la sesión, la audiencia tuvo la oportunidad de volver a responder a la pregunta inicial: ¿son los factores genéticos o los medioambientales los principales responsables del desarrollo de la esclerosis lateral amiotrófica?

Esta vez, la mayoría de respuestas optaron por la genética como causa fundamental aunque todos salimos convencidos de la importancia de los factores medioambientales para que esta enfermedad llegue a desarrollarse y sobre todo, la reafirmación general fue la necesidad urgente de seguir investigando para encontrar una cura a esta terrible enfermedad.

---

### CRIBADO IMPARCIAL DEL GENOMA COMPLETO IDENTIFICA NUEVAS VARIANTES DE RIESGO DE LA ELA ENTRE ELEMENTOS REGULADORES DE GENES

**Johnathan Cooper-Knock, Tobias Moll, Samantha Allen, Sai Zhang, Kevin Kenna, Eran Hornstein, Project Mine ALS Sequencing Consortium, Michael Snyder, Pamela Shaw**

El 10% de los casos de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) sigue un patrón hereditario autosómico dominante, pero incluso en la ELA esporádica, la heredabilidad en sentido amplio observada es del 61%. Actualmente, los factores de riesgo genéticos descritos para la ELA se encuentran en menos del 10% de los pacientes. Los estudios de asociación del genoma completo (análisis de una variación genética a lo largo de todo el genoma humano con el objetivo de identificar su asociación a un rasgo observable) sugieren que la mayoría de la heredabilidad restante se distribuye a través de regiones cromosómicas no codificantes.

El objetivo de este estudio fue realizar un cribado imparcial de todo el genoma para variantes genéticas asociadas a ELA dentro de los potenciadores (secuencias de ADN que modulan la expresión de genes diana principalmente a través de la unión de factores de transcripción).

Los potenciadores se asociaron con genes utilizando datos curados manualmente que incluyen correlación de coexpresión específica entre tejido-genes y ARN potenciadores, y entre genes y factores de transcripción; expresión de loci de rasgos cuantitativos (eQTL) para variantes dentro de potenciadores; y distancias genómicas entre potenciadores y genes.

Las variantes genéticas dentro de los potenciadores se priorizaron para su posterior análisis si eran raras (MAF=0.8). Se obtuvieron datos de secuenciación del genoma completo a partir de muestras de sangre de 4495 pacientes con ELA y 1925 controles. Las lecturas se compararon con el genoma humano (versión hg19) y el control de calidad para contar/descartar variantes mediante el programa PLINK. Los potenciadores se agruparon de acuerdo con sus genes objetivo, y se realizó una prueba de carga variante rara para asociarlos con la enfermedad. Como resultado del cribado de las variaciones genéticas de todo el genoma dentro de los potenciadores agrupados partiendo de 15603 genes, surgieron dos nuevos genes asociados a la ELA:



METTL8 (SKAT-O,  $p = 6.05E-07$ ) y CAV2 ( $p = 1.28E - 06$ ). Curiosamente, la variación genética rara dentro de las regiones codificadoras y promotoras de CAV1 también se asoció significativamente con la ELA (regresión logística de Firth,  $p < 0.05$ ). Este tipo de estudios, muchos de los cuales utilizan datos del proyecto MinE logran identificar nuevas variantes de riesgo, permitiendo conocer una nueva biología de la enfermedad y una nueva metodología que podría aplicarse en otras áreas de la enfermedad.

### ¿PUEDE EL ESTRÓGENO PROTEGER FRENTE A LOS DÉFICITS DE PLASTICIDAD SINÁPTICA DE LA CORTEZA MOTORA SUBYACENTES EN LA ELA?

**Catherine A. Blizzard, Emily E. Handley, Jyoti A. Chuckowree, Tracey C. Dickson Menzies**  
**Institute For Medical Research, University of Tasmania, Hobart, Australia**

Se sabe que las mujeres tienen un menor riesgo de desarrollar esclerosis lateral amiotrófica (ELA) que los hombres, sin embargo, esta protección desaparece en la menopausia. Esto ha llevado a hipotetizar que el estrógeno podría actuar como protector frente a esta enfermedad mediante la modulación de las sinapsis neuronales, pero la forma exacta aún es un misterio.

Las espinas dendríticas son protuberancias de la membrana de las dendritas postsinápticas altamente dinámicas y dependientes de glutamato, un neurotransmisor. La pérdida de espinas es una característica propia de fases tempranas en modelos de ELA para ratones que suele ocurrir trascurridos 60 días tras su nacimiento (P60), antes del inicio de los síntomas y la pérdida celular en el ratón prpTDP-43A315T.

Para comprender cómo se manifiesta la patología en las espinas dendríticas durante la enfermedad y si las mujeres están protegidas, el objetivo de este estudio fue caracterizar los cambios que ocurrían en estas estructuras y si estaban influenciados por el estado de la enfermedad, el sexo o los niveles de la hormona sexual estrógeno.

Se investigó la plasticidad de las espinas dendríticas en distintos modelos de ratones (Thy1-YFP-H y Thy1-YFP-H: prpTDP-43A315T) usando ventanas craneales (implantes) insertadas sobre la corteza motora, junto con microscopía de repetición por escaneo láser de 2 fotones. Los cultivos neuronales se derivaron de crías embrionarias y se cultivaron

hasta una madurez relativa.

Como resultado se observó que las espinas de la corteza motora fueron significativamente ( $p < 0.05$ ) más dinámicas en P60, tanto en ratones machos ( $n = 6$ ) como en hembras ( $n = 4$ ) que experimentaron niveles basales de estrógeno. Sin embargo, durante el ciclo, los picos de estrógeno ( $n = 4$ ) se estabilizaron, lo que indicaba que la dinámica de la columna vertebral depende del ciclo del estrógeno. Dentro de la corteza motora de los ratones prpTDP-43A315T, los machos ( $n = 5$ ) mostraron un dinamismo de la columna significativamente reducido, mientras que las hembras con altos niveles de estrógeno ( $n = 3$ ) mostraron una mayor dinámica de la columna vertebral. Estos datos indican que el estrógeno podría desempeñar un papel importante en la vulnerabilidad de las espinas en la ELA.

Para comprobar los resultados, los investigadores demostraron que la aplicación de 17B-estradiol, la forma más común de estrógeno en el SNC, puede rescatar de manera dependiente de la dosis el fenotipo de la columna vertebral ( $n = 3$ ) en neuronas corticales in vitro del modelo prpTDP 43A315T ( $p = 0.02$ ).

Este estudio muestra que la dinámica de las espinas dendríticas dentro de la corteza motora en condiciones normales puede provocar que esta región falle durante la patogénesis de la ELA y el estrógeno proteja la sinapsis. Es probable que el aumento de la plasticidad sináptica sea un mecanismo neurodegenerativo importante y manipulable terapéuticamente en la ELA.

---

## **METANÁLISIS DE TODO EL GENOMA IDENTIFICA NUEVOS LOCI ASOCIADOS CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA Y RELACIONA EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL CON LA GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD**

**Alfredo Iacoangeli<sup>1,2</sup>, Ahmad Al Khleifat<sup>2</sup>, Aleksey Shatunov<sup>2</sup>, Ashley R. Jones<sup>2</sup>, Isabella Fogh<sup>2</sup>, Sarah Opie-Martin<sup>2</sup>, Richard J. Dobson<sup>1</sup>, Ammar Al-Chalabi<sup>2</sup>**

**1Department of Biostatistics and Health Informatics, Institute of Psychiatry Psychology and Neuroscience (IoPPN), London, United Kingdom, 2Department of Basic and Clinical Neurosciences, London, United Kingdom**

Los estudios de asociación de genoma completo (en inglés, GWAS) han sido particularmente exitosos en el descubrimiento de varios loci (posiciones fijas dentro del cromosoma) involucrados con ELA, por ejemplo, proporcionando evidencias directas de la contribución de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en la genética de la ELA, recordemos que los SNPs son cambios de una sola base en la secuencia del ADN. Sin embargo, los loci descubiertos representan solo una parte mínima del componente genético de los SNPs.

La pérdida de peso es frecuente en pacientes con ELA y un fuerte factor pronóstico para su supervivencia. Sus causas no pueden explicarse completamente por disfagia, depresión, demencia frontotemporal o fasciculaciones. Los factores genéticos podrían contribuir a explicar este fenómeno en pacientes con ELA

Por ello, este estudio pretende obtener una nueva visión de la genética de la ELA y evaluar si podría contribuir a la pérdida de peso en los pacientes. Los investigadores analizaron las estadísticas resumidas de los últimos GWAS para la ELA, que incluyeron 80610 individuos de ascendencia europea, y un segundo grupo con 4084 individuos chinos. Este enfoque interétnico se utilizó anteriormente y condujo al descubrimiento de la asociación entre el locus GPX3-TNIP1 y la ELA. Además del análisis clásico basado en SNPs, se realizó un análisis basado en genes que combina nucleótidos independientes dentro de un gen. Se demostró que este enfoque tiene mayor poder para detectar genes que contienen muchos alelos (distintas variantes de un gen) de riesgo independientes y se utilizó con éxito en otras enfermedades complejas, incluida la demencia frontotemporal.

Para probar la relación entre la ELA y la pérdida de peso, utilizaron un enfoque de aleatorización men-

deliana, para probar la supuesta relación causal entre un factor de riesgo (genes, la exposición) y un resultado de salud (pérdida de peso). Se utilizaron los resúmenes estadísticos de ELA derivados de su análisis como exposición, y las estadísticas resumidas del GWAS-Índice de Masa Corporal (IMC) más reciente y más grande (~ 700,000 individuos) como resultado.

El análisis basado en SNPs identificó un nuevo locus que se asocia significativamente con la ELA. Este resultado fue replicado en una cohorte independiente. A su vez, se identificaron otros dos nuevos genes asociados con la ELA. Las tendencias de asociación fueron generalmente consistentes en 4 estudios de GWAS publicados anteriormente, mostrando una importancia de asociación que aumentó con el número de muestras involucradas. Los investigadores no han podido mostrar un efecto significativo entre la ELA y el IMC en general. Sin embargo, restringiendo el análisis a genes de ELA seleccionados que han estado involucrados con la pérdida de peso, mostramos un efecto significativo en la reducción del IMC.

Con todo ello, los autores presentan nuevos loci relacionados con la ELA con relevancia potencialmente funcional para la enfermedad. También muestran, por primera vez, un vínculo entre la genética de la enfermedad y la pérdida de peso observada en pacientes con ELA.

---

## **DISFUNCIÓN CELULAR AUTÓNOMA DE PERICITOS CEREBRALES EN ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA: ALTERACIÓN DE LA REGULACIÓN DE LA INTERLEUCINA-6 POR TDP-43**

**Emma L. Scotter<sup>1</sup>, Deidre Jansson<sup>1</sup>, Justin Rustenhoven<sup>1</sup>, Leon C. Smyth<sup>1</sup>, Miranda C. Aalderink<sup>1</sup>, Andrew Siemens<sup>1</sup>, Vicky Fan<sup>1</sup>, Jane Wu<sup>1</sup>, Edward W. Mee<sup>2</sup>, Richard Faull<sup>1</sup>, Mike Dragunow<sup>1</sup>**

**1University of Auckland, Auckland, New Zealand, 2Auckland City Hospital, Auckland, New Zealand**

Los pericitos son células perivasculares que mantienen la integridad de la barrera hematoencefálica y de la médula espinal. Estas células se degeneran durante el transcurso de la ELA, pero se desconoce si su degeneración es autónoma o es una respuesta a la neurodegeneración. Una de las moléculas más abundantemente secretadas por los pericitos es la citocina interleucina-6, la cual está regulada transcripcionalmente por TDP-43, uno de

los principales genes causante de la enfermedad. Este estudio buscó examinar la regulación de interleucina-6 por TDP-43 en pericitos cerebrales humanos, y utilizar interleucina-6 como sustituto para determinar si los pericitos exhiben disfunción autónoma celular en la ELA. También se buscó determinar si los pericitos de pacientes con ELA desarrollan proteinopatía de TDP-43 y evaluar si el perfil transcripcional general de los pericitos de ELA difiere del de los pericitos de control.

Para ello se cultivaron pericitos cerebrales humanos primarios aislados de tejido de autopsia de pacientes con ELA y controles neurológicamente normales, y de tejido de biopsia de cirugías de epilepsia. Los niveles de proteína interleucina 6 y el reclutamiento de TDP43 en forma de inclusiones se midieron por inmunocitoquímica con adquisición de imágenes y análisis automatizados. Las firmas transcripcionales de control y pericitos de pacientes con ELA se evaluaron mediante microarrays y análisis de ruta.

Como resultado se obtuvo que la inducción de interleucina-6 está regulada de manera robusta por TDP-43 en pericitos cerebrales humanos. Esta regulación no implicó el control del splicing de exones o la estabilización de la interleucina-6 no empalmada como se ha demostrado para las células de roedores. Sin embargo, TDP-43 es un regulador importante de la inducción de interleucina-6 y puede considerarse un informador de la función de TDP-43 en pericitos humanos. De hecho, TDP-43 fue reclutado en inclusiones citoplasmáticas en las líneas de pericitos de pacientes, y este secuestro de TDP43 perjudicó la inducción de interleucina-6. El análisis de todo el transcriptoma apoyó el hallazgo de que el deterioro de la vía de interleucina-6 en pericitos de ELA era dependiente de TDP-43. Estos datos proporcionan evidencias de déficits funcionales autónomos en pericitos cerebrales humanos de pacientes con ELA, específicamente en la regulación dependiente de TDP-43 de la producción de interleucina-6. Dada la importancia de la barrera hematoencefálica y la médula espinal en el mantenimiento de la salud de las neuronas motoras, los déficits en la función de los pericitos pueden ser determinantes de la patogénesis y / o progresión de la enfermedad.

## **LA VACUNA ACTIVA CONTRA POLI-GA PREVIENE LA ACTIVACIÓN DE LA MICROGLIA Y LOS DÉFICITS MOTORES EN UN MODELO DE RATÓN PARA C9ORF72**

**Zhou Q, Mareljic N, Michaelson M, Parhizkar S, Heindl S, Nuscher B, Farny D, Czuppa M, Schludi C, Graf A, Krebs S, Blum H, Feederle R, Roth S, Haass C, Arzberger T, Liesz A, Edbauer D.**

La repetición del hexanucleótido GGGGCC de C9orf72 es la causa genética más común de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y / o demencia frontotemporal (FTD). Este fenómeno da como resultado una patología de inclusión de dipéptidos repetidos formados por glicina y alanina (poli-GA) en todo el SNC.

El modelo de ratón (GA)<sub>149</sub>□CFP es capaz de reproducir este fenómeno, desencadenando déficits motores y neuroinflamación. Dado que la poli-GA se transmite entre las células, los autores investigaron el potencial terapéutico de los anticuerpos anti-GA mediante la vacunación de los ratones (GA)<sub>149</sub>□CFP. Para superar la baja inmunogenicidad (capacidad que tiene el sistema inmunitario de reaccionar frente a un antígeno), compararon la respuesta de anticuerpos de los conjugados multivalentes de ovalbumina□(GA)<sub>10</sub> (la ovoalbúmina se usa como estabilizador del antígeno) y pre-agregado libre de ovoalbúmina-(GA)<sub>15</sub>. Solo la inmunización con ovoalbúmina-(GA)<sub>10</sub> indujo una fuerte respuesta anti-GA. El suero resultante detectó agregados de poli-GA en cultivo celular y tejido del paciente. La inmunización con ovoalbúmina (GA)<sub>10</sub> rescató en gran medida la función motora en ratones transgénicos (GA)<sub>149</sub>□CFP y redujo las inclusiones de poli-GA. El análisis del transcriptoma mostró una reducción de la neuroinflamación en ratones poli-GA inmunizados con ovoalbúmina (GA)<sub>10</sub>, hecho que se corroboró mediante análisis semicuantitativo y morfológico de microglia/macrófagos. Además, se redujo la localización errónea citoplasmática de TDP-43 y los niveles de la cadena ligera de neurofilamentos en el líquido cefalorraquídeo, lo que sugiere que se reduce el daño neuroaxonal. Estos datos sugieren que la inmunoterapia podría ser una estrategia de prevención primaria viable para la ELA/FTD en portadores de mutaciones en C9orf72.

### **Comunicaciones Orales presentadas en el Symposium Internacional de ELA/EMN**

<https://symposium.mndassociation.org/programme/abstracts-online/>

**PUBLICADO: 20:13 GMT, 8 de enero de 2020**

**ACTUALIZADO: 21:17 GMT, 8 de enero de 2020**

Fernando Torres lo incluye entre sus héroes y Jaime Mata, el delantero de la selección, dice que es una persona "extraordinaria"... Carlos Matallanas es un futbolista reconvertido en periodista y analista táctico que supera todas las barreras en su lucha contra la ELA mientras planifica el ascenso del Fuenlabrada a la primera división

En 2014, cuando tenía 33 años, Carlos Matallanas fue diagnosticado con la ELA, la enfermedad de la motoneurona

Matallanas disputó 330 partidos durante 14 temporadas en las ligas inferiores del fútbol español

Matallanas trabaja en la actualidad como analista táctico para el Fuenlabrada, que está en la segunda división

Van quintos, y por primera vez en su historia, optan al ascenso a la primera división

Amigo de Fernando Torres, Matallanas sigue escribiendo su artículo semanal para el diario As utilizando un ordenador especial que controla con la vista De PETE JENSON PARA MAILONLINE

Si le preguntamos a Fernando Torres por sus héroes, uno de los primeros nombres que mencionará es el de Carlos Matallanas, ex jugador de fútbol de las categorías inferiores reconvertido en analista táctico del Fuenlabrada, equipo que milita en la segunda división, y reconocido periodista deportivo.

El Fuenlabrada juega en el estadio con 6000 asientos que lleva el nombre del personaje más famoso de esta localidad: el Estadio Fernando Torres. En la actualidad son quintos, y si logran ascender a la primera división por primera vez en su historia todo el mundo hablaría de cómo "ha superado las barreras" y de su esfuerzo sobrehumano, pero Torres sabe que esos términos se utilizan con demasiada frecuencia en el fútbol. Y que a quien sí hacen justicia es a su amigo Carlos.

Matallanas padece Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), conocida también como la enfermedad de la motoneurona (EMN). La misma enfermedad con la que ha sido diagnosticado Rob Burrow, el legendario jugador de los Rinocerontes de Leeds, y también la misma que padece desde 2016 el antiguo jugador de la selección escocesa de rugby Doddie Weir.

Pese a padecer la ELA, Carlos Matallanas triunfa como analista táctico y periodista

En 2014, cuando tenía 33 años, Carlos Matallanas fue diagnosticado con la enfermedad de la motoneurona

Como futbolista, Matallanas disputó 330 partidos en sus 14 temporadas en las divisiones inferiores

Fernando Torres, campeón del mundo con la selección española en 2010 dice que es uno de sus héroes

Matallanas disputó 330 partidos en 14 temporadas, incluyendo a los equipos de tercera división Rayo Majadahonda y Racing Club Portuense. Su inteligencia táctica y su habilidad para expresarse con claridad hacían que afrontarse su retirada con confianza: trabajaría como entrenador o en los medios de comunicación.

Pero en 2013, tras una visita rutinaria al dentista, empezó a notar problemas al hablar. En un principio lo atribuyó a la anestesia que se le aplicó para extraerle las muelas del juicio, pero los problemas persistían. Se le practicaron diversas pruebas neurológicas que eliminaron otras dolencias y en mayo de 2014 al extenderse la falta de movilidad a los músculos de brazos y piernas, se le diagnosticó una ELA, cuando sólo tenía 33 años. Le dijeron que las personas que padecen esta enfermedad fallecen en menos de cinco años desde el momento del diagnóstico. Se siente orgulloso de haber superado ese umbral.

En octubre de ese año Matallanas se lo explicaba así a los lectores de su columna habitual en la página web de El Confidencial: "Es una enfermedad con un desarrollo bastante cruel, paralizándolo poco a poco al enfermo, anulando su capacidad de comunicación y finalmente su capacidad para llevar aire a los pulmones. Y todo mientras la capacidad intelectual sigue intacta y se es plenamente consciente de todo el deterioro y del propio fallecimiento."

Increíblemente, su artículo en "El Confidencial" está escrito en positivo e incluso con buen humor. Bromaba así: "Por cierto, aviso para aprensivos: todos los médicos siguen sin ver conexión entre las visitas al dentista y mi enfermedad." Diciendo también que: "En vez de levantar temor en mí, asimilar correctamente esta realidad despertó todo lo contrario, la necesidad de aprovechar al máximo mi tiempo."

Sigue escribiendo su artículo semanal para el diario As utilizando un ordenador especial que controla con mediante parpadeos. El mismo método que utiliza para escribir sus informes de análisis táctico para el Fuenlabrada.

El fútbol era su vida, y decidió desde el mismo

momento del diagnóstico que seguiría siéndolo. Sus artículos en el diario As son de lectura obligatoria, y el que escribió felicitando al delantero de la selección española Jaime Mata por llegar a la selección a sus 30 años tras pasar su carrera en las categorías inferiores tuvo la siguiente respuesta del jugador: "El que es extraordinario eres tú, tu das ejemplo de cómo nunca tirar la toalla."

Sigue escribiendo su artículo semanal para el diario As utilizando un ordenador especial que maneja mediante parpadeos

En la actualidad Matallanas es analista táctico del Fuenlabrada, equipo que va quinto en la segunda división y que, por primera vez en su historia, opta al ascenso a la Primera división

En la actualidad Matallanas es analista táctico del Fuenlabrada, equipo que va quinto en la segunda división y que, por primera vez en su historia, opta al ascenso a la Primera división

Carlos declaró al Sportsmail: "Cuando cuando empecé a padecer los síntomas de mi enfermedad daba mis primeros pasos como entrenador porque sabía que eso era lo que quería hacer al retirarme."

Pese a la enfermedad, puedo seguir viendo fútbol, escribir artículos para el diario As y formar parte del equipo de técnicos del Fuenlabrada. Tengo que ser muy organizado porque durante el día disfruto de menos tiempo que una persona sana, pero con paciencia puedo escribir sobre nuestros próximos rivales y sobre el estado actual del equipo utilizando mis ojos y un ordenador especial, y le paso mis notas a Mere, el entrenador del Fuenlabrada, que también fue mi entrenador en tercera división hace unos años."

Hablando de su amistad con Torres nos explica: "Mi hermano pequeño jugó en el Atlético de Madrid con Fernando. Se hicieron amigos y nuestras familias también trabaron amistad. Yo tengo tres años más que ellos. Según fui creciendo, empecé a pasar más tiempo con Fernando, en sus primeros años como profesional."

"Desde mi diagnóstico, Fernando siempre ha preguntado a mis hermanos que tal iba. Vivo en Cádiz, no en Madrid, pero seguimos en contacto a través WhatsApp. Es uno de los patrocinadores de FUNDELA, una fundación para la promoción de la investigación de esta enfermedad. Hace todo lo posible para ayudar."

En 2015, antes de que Matallanas perdiera la movilidad en sus extremidades, entrevistó a Torres. Ya había perdido el habla pero aún podía escribir las preguntas y las respuestas para que su hermano Gonzalo las leyera en alto.

Logró sonsacar a Torres que el compañero más importante que había tenido en todos los equipos en los que había militado era Steven Gerrard, y le comentó a Carlos que sabía que nunca encontraría otro jugador como él.

Esta entrevista es más bien una conversación entre dos jugadores que hablan de sus recuerdos en el fútbol y cuando se le pregunta a Torres acerca de sus héroes, elige a Carlos, el jugador de la tercera división que siente una pasión por el fútbol que alimenta sus ganas de vivir y de ser productivo.

Incluso siente pasión por la Premier League. Comenta: "Desde principios de los 90 me encanta el fútbol inglés, mucho antes de que seguir otras ligas fuera habitual en España. Y ya era seguidor del Liverpool antes de que Fernando se vistiera de rojo. Pude compensar la decepción de que dejara el Atlético gracias a que se fue un equipo que también me gustaba mucho. En 2008 fui a verle a Anfield."

En el artículo que escribió en 2014 explicando por primera vez su enfermedad a sus lectores, Matallanas escribió: "Muchos de quienes lean estas líneas sabrán de esta enfermedad gracias a la campaña del cubo de agua helada que se popularizó este verano entre personalidades públicas de todo el planeta. Es justo reconocer que el fenómeno ha servido para dar visibilidad al problema, pero todavía se está muy lejos de poder comprenderlo de forma global."

"Es como tratar de atrapar a un criminal, para poder darle caza necesitamos investigar. Y más allá del aspecto financiero, es importante la voluntad de dar prioridad a este problema. Por mi parte [si al final el destino hace que pierda la batalla contra esta enfermedad] estaré más satisfecho cuantas menos dudas deje con respecto a lo que me ha pasado. Simplemente porque eso querrá decir que estaremos más cerca de lograr que un día nadie tenga que morir de una forma tan absurda e incomprensible."



## EL GOBIERNO ESPAÑOL DESTINA 2.818.070 EUROS A ENFERMEDADES RARAS Y NEURODEGENERATIVAS

URI: <https://sid.usal.es/61027/1-1>  
Servimedia (13/12/2019)

El Consejo de Ministros aprobó este viernes un presupuesto de 2.818.070 euros destinado a desarrollar actuaciones de vigilancia de la salud e iniciativas en la Estrategias en enfermedades raras y neurodegenerativas, incluida la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) En concreto para la Estrategia en enfermedades raras hay un montante de 1.000.000 euros con el cual se podrán llevar a cabo proyectos relacionados con dos objetivos: habilitar información sobre los recursos disponibles para la atención a las personas con estas patologías y sus familias y obtener información epidemiológica necesaria que permita el desarrollo de políticas sociales, sanitarias e investigación. Para las enfermedades neurodegenerativas hay una cantidad de 818.070 euros para actividades encaminadas a su detección precoz, a la mejora de la atención integral de estos pacientes y sus familias y a apoyar la labor de las personas cuidadoras. Además, se potenciará la formación continuada de los profesionales sanitarios en este ámbito y se podrán concluir las iniciativas que estaban recogidas en proyectos que fueron financiados en 2018 y que por cronograma de trabajo, reflejado en la memoria presentada, finalicen durante el curso de este año. El tercer apartado que recibirá ayudas es el de vigilancia en salud que contará con un importe total de 1.000.000 euros. Gracias al mismo se desarrollarán herramientas que faciliten la transmisión de información epidemiológica de las comunidades autónomas al Nodo de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, la adaptación de los sistemas de información de vigilancia epidemiológica para incluir las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria y el desarrollo de cauces que permitan compatibilizar los sistemas informáticos de los centros sanitarios y los de vigilancia epidemiológica de cada comunidad.

### DISTRIBUCIÓN DE FONDOS

Los fondos para las estrategias frente a enfermedades raras y neurodegenerativas se distribuirán a todas las comunidades autónomas (excepto País Vasco y Navarra) y Ceuta y Mella, siguiendo un criterio poblacional, según las cifras del padrón publicadas en el Real Decreto 1458/2018, de 14 de diciembre, por el que se declaran oficiales las cifras referidas al 1 de enero de 2018.

Y los destinados para la vigilancia en salud se distribuirán siguiendo los siguientes criterios: 599.998 euros irán destinados equitativamente a las 15

CCAA (excepto País Vasco y Navarra) y Ceuta y Melilla y la cantidad de 400.002 euros llegarán proporcionalmente a la población según las cifras del padrón antes mencionado.

## PÓRTUGOS ACOGERÁ Y PRESENTA EN FITUR EL 'PRIMER CONGRESO INTERNACIONAL DE PUEBLOS MÁGICOS ACCESIBLES'

- Este municipio de La Alpujarra Granadina promueve junto a Pueblos Mágicos de España y La Ciudad Accesible un encuentro académico-científico y turístico que servirá para compartir buenas prácticas y diseñar soluciones de accesibilidad transferibles para implementar de manera eficiente en este tipo de municipios con encanto
- El alcalde portugués Javier Vázquez presenta también de la mano de Antonio Tejada de La Ciudad Accesible la 'Ruta Accesible del "Castaño Gordo" milenario Pilar Rodríguez' y campaña 'Siente Pórtugos, primer Pueblo Mágico accesible de España' donde los cinco sentidos -oído, vista, olfato, tacto y gusto- son los protagonistas

Madrid, a 25 de enero de 2020.- La Feria Internacional de Turismo (Fitur) que se celebra en Madrid, ha sido el escenario elegido por el Ayuntamiento de Pórtugos para presentar su triple apuesta por el turismo rural de alta calidad en La Alpujarra de Granada para el presente 2020. De esta manera, representantes públicos portugueses se dieron cita en el stand del Patronato Provincial de Turismo de Granada, para presentar estas tres citas ineludibles para los visitantes si tienen atracción por los Pueblos Mágicos, que tendrán lugar durante este año.

La campaña 'Siente Pórtugos, primer Pueblo Mágico accesible de España' donde los cinco sentidos -oído, vista, olfato, tacto y gusto- son los protagonistas, estará operativa durante la temporada y todas las personas -independientemente de sus capacidades, discapacidades, características personales y especificidades-, podrán disfrutar del municipio gracias a sus balizas inteligentes instaladas en los monumentos de interés por Outbarriers, sus numerosos miradores y fuentes donde se podrá apreciar la esencia de la naturaleza, etc. La estrategia llevada a cabo ha sido "la puesta en valor todo lo que hay de accesibilidad en el municipio para la visita pública de turistas".

Además, en otoño se inaugurará la 'Ruta accesible

del "Castaño 'Gordo'" milenario Pilar Rodríguez' que lo está ejecutando el ayuntamiento portugués junto al asesoramiento técnico de La Ciudad Accesible. "Hay que saber vender el destino 'Pueblo Mágico Accesible' como un destino de calidad, de encuentro, de convivencia y de igualdad de oportunidades para disfrutar de nuestro patrimonio", sentencia Antonio Tejada, impulsor de esta campaña junto al Ayuntamiento de Pórtugos y gracias a su alcalde Javier Vázquez.

Además y como novedad mundial, está previsto y cómo tal se ha presentado, que los próximos días 3 y 4 de noviembre de 2020, se celebre en Pórtugos el 'I Congreso Internacional de Pueblos Mágicos Accesibles' que promueve este municipio de La Alpujarra Granadina junto a Pueblos Mágicos de España y La Ciudad Accesible, convirtiendo a este evento en un encuentro profesional académico-científico y turístico, que servirá para compartir buenas prácticas y diseñar soluciones de accesibilidad transferibles para implementar de manera eficiente en este tipo de municipios con encanto.

Esta apuesta de Pórtugos por la accesibilidad universal viene de tiempo atrás y gracias al apoyo constante de La Ciudad Accesible que ha acompañado al consistorio portugués en todo momento, situación que lo ha convertido en el "primer Pueblo Mágico accesible de España".

Según su alcalde, Javier Vázquez, que estuvo acompañado en la presentación del primer teniente alcalde José Moraleda, del concejal Antonio Martín Pérez, del Presidente de Pueblos Mágicos de España, Francisco J. Martín, y del propio Antonio Tejada, presidente y fundador de La Ciudad Accesible, "en el momento que entré de alcalde hace cuatro años, mi primer objetivo era hacer accesible todos los lugares de interés públicos, ya que en nuestro pueblo tenemos muchas personas mayores y otras tantas con discapacidad, como es nuestro paralímpico de la Boccia, Manolo Martín".

"Primero se hizo accesible la entrada al ayuntamiento, para posteriormente hacer accesibles los despachos. Se realizaron mejoras de accesibilidad en el centro Guadalinfo, en el nuevo consultorio médico. Se hizo también accesible el cementerio que está a falta sólo de eliminar una pequeña barrera arquitectónica existente, y estamos trabajando en la actualidad en realizar una biblioteca accesible. También estamos trabajando en la accesibilidad del Chorrerón que es uno de los paisajes naturales más visitados de La Alpujarra, y sin olvidar que Pórtugos también fue el primer municipio de España accesible para persona ciegas. Todo esto junto que Pórtugos es Pueblo Mágico, hace que abanderemos entre otras cosas, este

congreso mundial", aclara el regidor Javier Vázquez.

### **Pionero Congreso Mundial de Pueblos Mágicos Accesibles**

El Ayuntamiento de Pórtugos promueve junto a Pueblos Mágicos de España y La Ciudad Accesible que además es la entidad que da soporte técnico y académico-científico, el 'I Congreso Internacional de Pueblos Mágicos Accesibles' previsto para los días 3 y 4 de noviembre de 2020 en el municipio alpujarreño de Pórtugos. La necesidad de avanzar en programas de accesibilidad en pueblos y monumentos como destino turístico, hacen prioritario acciones y señalizaciones adecuadas que doten a los municipios de características propias para que estén dispuestos al disfrute de las personas que precisen instrumentos de información turística adaptados a sus condiciones físicas, sensoriales y cognitivas.

Este 'I Congreso Internacional de Pueblos Mágicos Accesibles' al que se invitarán a Pueblos Mágicos de Chile, Ecuador, México y España, principalmente, será el marco idóneo para trabajar por la mejora de la accesibilidad universal en los llamados 'Pueblos Mágicos', "tanto para compartir experiencias como avanzar en proyectos de información turística inclusivos, que alcance a todas las capas de la población, cualquiera que sea sus características personales y funcionales", manifiesta Francisco J. Martín, Presidente de Pueblos Mágicos de España.

Pueblos Mágicos de España, asociación integrada actualmente por 55 municipios, promoverá entre sus municipios asociados la implementación en ellos de programas de información turística accesible. Para ello, La Ciudad Accesible ha puesto a su disposición su equipo y soporte técnico, "para todo lo que puedan necesitar en materia de accesibilidad universal en el entorno municipal ya sea espacio público o edificación, así como en turismo accesible, patrimonio, etc."

La Ciudad Accesible ya ha colaborado con Pueblos Mágicos de México y del ICOMOS Mexicano a través del arquitecto Dr. Carlos Alberto Hiriart Pardo de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (UMSNH) y del Dr. Rogelio Martínez Cárdenas de la Universidad de Guadalajara (UdeG). Además, tienen gran experiencia acreditada en la implementación de criterios de accesibilidad en entornos Patrimonio de la Humanidad por la UNESCO, y es asesora también de Pueblos Mágicos en España como Pórtugos o Polícar.

laciudadaccesibleinforma.