

# FUNDELA

# Boletín Científico 27

El boletín de FUNDELA publica resúmenes y artículos referentes a los últimos avances de la investigación, tratamientos sintomáticos y cuidados al paciente con ELA. Se envía periódicamente a más de 380 suscriptores, entre los que se encuentran profesionales de la salud, pacientes y familiares de España y Latinoamérica. Todos los boletines pueden descargarse en nuestra web [www.fundela.es](http://www.fundela.es)  
FUNDELA no asume responsabilidades por la información que contiene este boletín.

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

#### **ALTERACIONES MITOCONDRIALES EN FIBROBLASTOS DE PACIENTES CON ELA**

Objetivo: analizar distintos aspectos de la disfunción mitocondrial en fibroblastos de pacientes con ELA. Tanto con mutaciones en el gen SOD1 como en otros sin mutaciones en dicho gen, a fin de valorar si existen diferencias que permitan orientar un posterior estudio genético de otros genes candidatos.

#### **INDICADORES DE CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON ELA Y SU IMPLICACION EN LA FUNCION DE RECURSOS Y SERVICIOS DE APOYO INTERDISCIPLINAR**

Objetivo: Evaluación de las limitaciones en el funcionamiento y la actividad de personas con ELA para determinar necesidades y sistemas de apoyo que reduzcan su discapacidad

#### **VALORACIÓN DE LA FUERZA MUSCULAR ISOMÉTRICA**

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

Actualmente contamos con subvenciones de La Caixa, Caja Navarra y aportaciones particulares de pacientes y familiares que sufren la ELA.

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

**Para realizar donaciones económicas pedimos suscribirse en nuestra página web:**  
<http://www.fundela.es>



Birmingham, Inglaterra. Reino Unido.

**E**l Ministro de Ciencia e Innovación, Lord Drayson, fue el encargado de dar la bienvenida a los delegados de todos los países (más de 800) y de inaugurar el congreso.

Como comentaba el Ministro, hace unos 20 años las primeras reuniones tuvieron lugar en Solihull, muy cerca de Birmingham, y en aquellas ocasiones se reunían tan sólo unos 40 delegados de todo el mundo. Hoy día este congreso es sin duda la reunión científica en ELA más importante que existe en el mundo.

Según palabras propias del Ministro:

*“Me llena de admiración el excelente trabajo que la asociación de EMN hace en el campo de la investigación, en el apoyo de gente que vive con ELA ofreciéndoles la ayuda y el cuidado que se merecen. Me gustaría pagar tributo por su valentía ante el esfuerzo que imprimen en el debate continuo de los asuntos científicos más difíciles en el día de hoy – la asociación hace esto muy bien. Creo que la asociación de EMN es un modelo de conducta para el resto de las asociaciones en el Reino Unido”.*

Con la intención de reseñar los puntos más importantes del congreso, a continuación vamos a tratar sobre las principales ponencias y reuniones que tuvieron lugar en Birmingham, gracias a las cuales no solo hemos aprendido mucho más acerca de los últimos avances científicos y tecnológicos en la enfermedad, sino que hemos conseguido continuar fomentando nuevas relaciones internacionales que nos ayudarán en nuestro progreso científico y clínico en la lucha contra la ELA en España.

Esperamos que sea de absoluto interés el contenido de este resumen a los lectores de nuestro boletín. En próximos números seguiremos tratando los últimos avances en la investigación en ELA.

Para mejorar esta información, si alguno de nuestros lectores tiene especial interés en que tratemos sobre algún tema científico de ELA, no duden en dirigirse a los colaboradores que han participado en este boletín.

## 16ª REUNIÓN ANUAL DE LA ALIANZA INTERNACIONAL DE ASOCIACIONES DE ELA. BIRMINGHAM, INGLATERRA. REINO UNIDO

La reunión dio comienzo con unas palabras de Gudjon Sigurdsson, presidente actual de la Alianza Internacional, y representante de la Asociación Islandesa de ELA.

Habló de la importancia de trabajar todos en conjunto en la búsqueda de soluciones, sobre el derecho humano fundamental de ser capaz de llevar una vida lo más independiente posible de las personas que se enfrentan a una enfermedad grave, asegurando un servicio de cuidados para ellos.

Durante esta reunión, además de las cuestiones más habituales y formales en cuanto a la economía de la alianza y la organización, los países que llevan más tiempo trabajando en la lucha contra la ELA, mostraron sus iniciativas y avances que nos han servido para aprender y mejorar nuestro trabajo en la consecución de la calidad de vida e investigación.

La hija del profesor Paulo Gontijo de Brasil (paciente con ELA) presentó el premio a la investigación del mismo nombre en medicina, que se destina específicamente a la ELA, y que este año ha sido entregado al grupo de investigación del Dr. Shaw del King's College de Londres, por el descubrimiento de un nuevo gen relacionado con varios casos de ELA familiar en Brasil, *VAMPB*.

Desde España, José Julián Pérez, de la asociación ADELA, presentó la nueva guía de apoyo a pacientes con ELA y el nuevo Centro de Servicios de ELA de Madrid.

El representante de Eslovenia, Ales Praznikar, presentó los servicios de salud de su país, distinguiendo la situación anterior a 1991, totalmente público y sin intervención privada, frente al sistema actual, regulado por una única compañía de seguros, con los pacientes de ELA atendidos tanto en cuanto a medicación y ayudas técnicas se refiere.

El ejemplo de Taiwán fue introducido por Chi-Shin-Hwang, que habló junto con Ching-Piao-Tsai del nuevo centro de cuidados especiales para gente con ELA que se inauguró en Taipei en 2006.

Dee Holden, de la fundación Forbes Norris de California, presentó una película realizada por un paciente de ELA en Hollywood sobre la vida de un paciente con ELA. El propio paciente es el director y escritor de la misma, Scott Lew, quien recibió fondos para realizar una película justo después de ser diagnosticado. La trama trata del propio director dirigiendo una película.

Mario Melazzini, director de la asociación italiana AISLA, explicó en palabras de Monica Cattani, delegada de la misma asociación, que se había constituido la agencia Nacional para la Investigación en ELA/EMN, sobre las causas de la enfermedad. También presentaron una clínica para el tratamiento de pacientes y familiares con enfermedades neuromusculares desde el diagnóstico hasta el final de sus vidas.

Rod Harris, el presidente de la Alianza Internacional hasta el año 2008 y delegado de la asociación australiana de ELA, presentó un trabajo de campo que se ha realizado sobre el manejo de la comunicación con gente joven (adolescentes y niños).

Donna Creswell, de la asociación británica, presentó un cortometraje muy impactante, haciendo un psicodrama del proceso de la enfermedad desde su inicio hasta la inmovilización de la persona sentada en una silla de ruedas.

Este vídeo lo utilizarán para hacer una campaña de sensibilización entre la población inglesa que no conoce la enfermedad. El video fue realizado sin coste alguno y todo el trabajo en el mismo ha sido completamente voluntario.

Norbert Aegir Muller, de la asociación islandesa, explicó cómo el humor puede mejorar la salud y la calidad de vida. El informó a los asistentes que el humor afecta al cuerpo y a la mente, estimula el sistema inmune, reduce la presión sanguínea, y aumenta los niveles de analgésicos naturales. Nobeert concluyó que el humor tiene un efecto positivo en la salud mental y física y aconsejó que los profesionales sanitarios deberían utilizar el humor y la empatía en su comunicación habitual.

Richard Sloan del Reino Unido y Ole Gredal de Dinamarca, trataron sobre los cuidados paliativos desde diferentes puntos de vista.

Desde Israel, Nir Tsoran y Efrat Carmi nos hablaron sobre el reciente apoyo de la asociación israelí a 20 laboratorios para la investigación sobre ELA. Este apoyo masivo lo han realizado gracias a los fondos conseguidos con el vídeo que desde hace dos años la asociación israelí sensibiliza a la población gracias a Stephen Hawking, quien aceptó que utilizaran su imagen.

El Dr. Martin Hecht, de Alemania, presentó una película que trata de informar cómo un tratamiento respiratorio a tiempo, en fases tempranas, mejora ostensiblemente la calidad de vida de los pacientes.

Se establecieron los siguientes imperativos por parte de la alianza:

- Compartir experiencias, información y materiales, mediante la reunión anual de la Alianza, la librería de recursos de ELA y la página web de la Alianza.
- Aumento del número de miembros e implicación de los mismos en los proyectos de la Alianza—se acordó que deberíamos continuar la búsqueda de nuevo miembros entre todos y animar a los diferentes miembros a participar en los diferentes proyectos de la Alianza.
- Identificar y fomentar futuros líderes—deberíamos poner de relieve las ventajas y beneficios de participar.

Por último señalar las presentaciones que se realizaron por el desarrollo del programa de ayuda mutua entre países, como Kathy Mitchel de Canadá que estuvo en los Balcanes (Serbia) enseñando a un grupo de enfermeras de dicho país. Sara Feldman de la ALS Hope Foundation de Philadelphia estuvo en Brasil e Islandia y Jan Clarke y Rachael Mariden del Reino Unido estuvieron en Turquía.

Y en cuanto al programa de “Ofertas y Necesidades”, en el que un país expone sus necesidades y busca a otro que pueda ofrecerle soluciones, durante el año 2008 se han presentado las siguientes actuaciones: ALS Hope Foundation ofrece una base de datos para el registro de pacientes con ELA (está siendo utilizada por la asociación de Islandia); y Carol Birks, presidenta de la asociación australiana comentó el éxito de la campaña para la semana de la ELA en Australia que habían utilizado el vídeo de Stephen Hawking realizado en Israel.

Por último, y tras hablar de asuntos científicos como preliminares del simposium, nuestra compañera Antje Faatz nos invitó para asistir el año que viene a la reunión y el simposium internacionales en Berlín, Alemania.

### NUEVAS PISTAS SOBRE CÓMO TDP-43 PROVOCA LA MUERTE DE LAS NEURONAS MOTORAS

El primer día, en la sesión vespertina, se trató en la reunión científica el tema tan recientemente descubierto y aún candente, sobre la relación de la proteína TDP-43 y la ELA.

Los pasos de la investigación se encuentran en este momento en la búsqueda de los porqués de esta nueva relación causa-efecto. Debido a esto se dedicaron unas pocas horillas a este asunto en la primera tarde del Simposium Internacional de ELA/EMN.

#### **TDP43 impide el desarrollo de cables internos en las neuronas motoras.**

Una sugerencia es que TDP43 es la pieza perdida del rompecabezas de los senderos que ya hemos unido a la ELA. Investigadores de Ontario, Canadá, han hallado la unión entre TDP43 y uno de los cables que unen de principio a fin la neurona motora para el mantenimiento de su estructura – los neurofilamentos.

Los neurofilamentos están compuestos de tres tipos de hebras – una ligera, otra media y una tercera pesada. Como en la trenza de una colegiala, cada una de las tres hebras son necesarias para mantenerlas adecuadamente enrolladas.

El profesor Michael Strong y sus colaboradores creen que TDP43 está relacionado con la cantidad de cadena ligera de neurofilamentos que se fabrique, provocando que la trenza que forma el esqueleto celular (citoesqueleto) deje de estar perfectamente enrollada – dando lugar a su acumulación en algunas neuronas que se degeneran en la ELA.

#### **El estudio de TDP43 en células sanas ofrece importantes pistas sobre la enfermedad.**

En una sesión posterior, Katie Moisse, del laboratorio del Profesor Strong, explicó su investigación en TDP43 desde una perspectiva diferente: ella quería saber cómo TDP43 actúa en las neuronas sanas, y después observar cómo esta función cambia cuando la misma célula nerviosa es dañada en el laboratorio.

De sus observaciones sobre el movimiento de TDP43 en la célula durante estos pasos, concluyó que TDP43 se mueve de una parte de la célula a la otra, para ayudar a la célula en la recuperación del daño provocado.

#### **Las mutaciones en TDP43 causan enfermedad de neurona motora.**

TDP43 se ha identificado como la proteína más abundante en las inclusiones ubiquitinadas de pacientes en el 95% de los casos. En relación con este hallazgo se ha definido el nuevo espectro de “proteinopatías TDP43”.

Sin embargo, las observaciones post mortem no prueban el papel biológico de TDP43 en la neurodegeneración. Los casos de mutaciones recientemente iden-

tificadas en el gen que codifica por la proteína TDP43 (TARDBP) tanto en ELA esporádica como familiar sugieren firmemente este papel.

El Dr. Sreedharan, del laboratorio del Prof. Nigel Leigh en el King's College de Londres, realizó un repaso sobre todas las publicaciones que hay hasta ahora de estudios poblacionales de pacientes con ELA, en que se han encontrado mutaciones en la proteína TDP43.

En todos los casos aparece inmunorreactividad a TDP43 en las muestras estudiadas a diferencia con los pacientes relacionados con mutaciones en SOD1 en que no aparecen inclusiones neuronales positivas para TDP43.

Las mutaciones en TDP43 se encuentran principalmente en la región C terminal de la proteína, justo en la región de unión a ARN. Estas mutaciones pueden aumentar la probabilidad de fosforilación o la proteólisis, pero no parecen afectar la localización nuclear de la proteína. El C-terminal se sabe que interacciona con otras ribonucleoproteínas, pero la lista completa de las que interactúan con TDP43 y la naturaleza precisa de estas interacciones aún no se ha elucidado.

### DEBATE PROFUNDO Y COMPLETO SOBRE EL USO DE UN MODELO DE RATÓN DE ELA

La sesión que ganó el premio a la mayor cantidad de preguntas realizadas y debate entre los investigadores fue la del segundo día del Simposium Internacional que se dedicó a la valoración del modelo de ratón “SOD1”. No mucho después de que los investigadores identificaran el gen que causa la quinta parte de las formas raras hereditarias de ELA en 1993, se creó un modelo de EMN mediante la incorporación del gen humano dañado (mutado) en el ratón. De este modo, el ratón crece desarrollando una enfermedad de motoneurona que es muy similar a la enfermedad vista en humanos.

En el siguiente intervalo de 15 años, los científicos han utilizado este ratón para aumentar nuestro conocimiento de la ENM y utilizarlo como una herramienta esencial para la prueba de fármacos que después han dado lugar a ensayos clínicos en humanos con EMN. Sin embargo, en los últimos 3 a 5 años ha aumentado el desasosiego, tanto entre los investigadores a pie de poyata, como entre los clínicos, sobre si este ratón es verdaderamente un buen modelo de ELA. Este tema se trató en la sesión tras el almuerzo durante el Segundo día.

El panel de expertos concluyó que aunque este modelo lleve a muchos errores, deberíamos aprender a trabajar con este ratón y mejorarlo. “No tiremos el bebé por el váter”, comentó el Dr. Richard Mead en representación de la Unidad Académica de Neurología en Sheffield. “Hay muchos campos de la investigación que morirían por tener un modelo tan reproducible como éste.”

Una sesión científica del Simposium consta de media de unas cuatro presentaciones con unas dos o

tres preguntas en cada charla. Al terminar este debate sobre los animales SOD1 hubo más de una docena de comentarios.

En conclusión, entre todos los asistentes llegamos a un acuerdo para el desarrollo y adherencia de guías de utilización de estos animales que han sido y están siendo tan útiles en el conocimiento de la degeneración de neurona motora, y por supuesto en la puesta a punto de fármacos que eviten el desarrollo de la ELA.

---

### MÁS ALLÁ DE GUAM: NUEVOS ASPECTOS DE LA HIPÓTESIS DE LAS CIANOBACTERIAS/BMAA

Se dedicó una sesión entera a la toxina BMAA, producida por cianobacteria, una antigua bacteria encontrada a lo largo y ancho del planeta y en un amplio rango de ecosistemas. BMAA es un aminoácido neurotóxico que puede dar un paso arriba en la cadena alimentaria, alcanzando a los humanos a través de las plantas o animales. La sesión comenzó con una presentación del Dr. Paul Cox, que trató el tema de BMAA como un posible disparador de la ELA esporádica, mediante la investigación de la población indígena de Chamorros en la isla de Guam del Pacífico oriental.

Existe una elevada evidencia de la presencia del complejo ELA-Demencia-Parkinsonismo entre la población de Chamorros. Cox encontró que la dieta de los chamorros les expone a elevados niveles de BMAA que podrían dar lugar al desarrollo de enfermedad neurológica.

Las cianobacterias se encuentran en medioambientes de todo el planeta y por tanto la gente puede estar expuesta a BMAA, tanto a través del agua como de la dieta. Esto tiene implicaciones para la salud humana que aún no se han comprendido del todo. Los investigadores no saben todavía si BMAA es un factor de riesgo en todos los casos de ELA pero sin lugar a dudas es un área que necesita mucha más investigación.

---

### LAS CÉLULAS MADRE Y LA ELA: ¿DÓNDE NOS ENCONTRAMOS EN LA ACTUALIDAD?

Durante su presentación en el 19º simposium internacional de ELA, Clive Svendsen, de Wisconsin, EE.UU., explicó cómo las células madre se pueden utilizar para apoyar más la investigación en ELA.

Svendsen comenzó su presentación esbozando cómo la esperanza de que un día seamos capaces de producir nuevas neuronas motoras para reemplazar las que se pierden en ELA, parece que dependerá de las células madre como si fuera el santo grial de la investigación.

Sin embargo, sigue siendo un enorme desafío por descubrir cómo producir la conexión entre las neuronas motoras superiores e inferiores hacia sus áreas diana y es una de las cuestiones que requiere mucha más inves-

tigación antes de que llegue a ser una opción viable el uso de células madre.

Svendsen esquematizó las otras áreas de investigación en el campo de las células madre más allá del mero hecho del reemplazamiento de las neuronas motoras que normalmente es lo que leemos en prensa.

Las células madre proporcionan una terapia de células nuevas potenciales en la ELA. Hoy día es posible crecer células madre humanas para formar posibles células de apoyo (astrocitos) en el cerebro y médula espinal tras su trasplante. Estas células se pueden modificar para producir factores potentes factores de crecimiento que, aunque son muy importantes para la protección de las neuronas motoras, son difíciles de conseguir introducir en el cerebro y médula espinal de otro modo.

Svendsen cree que: "La combinación del reemplazamiento de astrocitos por células madre junto con una terapia de factores de crecimiento es mucho más práctico que el reemplazamiento de neuronas motoras en el momento actual, y puede que sea trasladable a la clínica en un futuro próximo."

Las células madre, además de proveernos de una terapia de células nuevas para la ELA, puede que nos proporcionen una maravillosa herramienta para el estudio de la degeneración de neurona motora. Svendsen habló de células pluripotenciales inducidas (iPS) que pueden generarse de muestras de piel de un humano adulto. Estas células iPS son idénticas desde muchos puntos de vista a las células madre embrionarias humanas y pueden ser dirigidas para su diferenciación en neuronas motoras.

Svendsen trató también sobre cómo su equipo, y otros han comenzado a generar células iPS partiendo de gente con ELA y Atrofia Muscular Espinal (AME). Las neuronas motoras y los astrocitos generados desde estas células proporcionan una nueva fuente de tejido humano para estudiar cómo la enfermedad puede conducir a la muerte celular. Y también se pueden utilizar para probar de forma sistemática nuevos fármacos.

Finalmente concluyó diciendo que este es un momento excitante en el mundo de las células madre – tanto desde el punto de vista de la terapia celular como el descubrimiento de nuevos fármacos.

Sin embargo nos advirtió que la esperanza y el bombo publicitario que existe en torno a las células madre se debe valorar cuidadosamente y que los nuevos descubrimientos y terapias requerirán un tiempo y esfuerzo significativo en los próximos años venideros.

---

### CUIDADOS MULTIDISCIPLINARES

En la sesión de CUIDADOS MULTIDISCIPLINARES se presentaron 5 conferencias y múltiples poster relacionados con este tema. Los Cuidados Multidisciplinarios deben de ser proveedores de Calidad de Vida y deben

de tener como objetivo principal conseguir el control de síntomas, soporte emocional, atención social, rehabilitación física, acompañamiento, etc.; centrándose en proporcionar una atención digna y humana, no en la curación de la enfermedad – ya que por ahora no es posible-, sino en paliar o aliviar los efectos de la misma, intentando conseguir el bienestar del paciente.

El Dr. Mora director de la Unidad de ELA del Hospital Carlos III de Madrid concluye en el estudio Sociosanitario realizado con 250 pacientes españoles que:

Hay déficits significativos en la provisión de fisioterapia, ayudas técnicas, logopedia, asistencia nutricional, respiratoria, psicológica y en domicilio. La percepción de que la ELA es actualmente una enfermedad todavía no curable pero sí tratable debe ser pasada del neurólogo a los otros profesionales involucrados en el manejo de la misma.

Hay necesidad de verdaderos equipos asistenciales multidisciplinares y bien coordinados, dotados con el personal requerido, en cada región, así como equipos para asistencia domiciliaria. Se requiere un aumento en financiación pública para ayudas técnicas avanzadas tanto para movilidad como para comunicación.

Hay un retraso considerable en el establecimiento del diagnóstico, lo cual retrasa el inicio de terapias y probablemente aumenta el estrés emocional del paciente. Las causas pueden relacionarse con el inicio de síntomas no específicos, con su manejo por médicos de familia y especialistas no neurólogos, y con el retraso en las pruebas diagnósticas. Un alto porcentaje de pacientes solicita una segunda opinión.

Un significativo porcentaje de pacientes consideraron que recibieron el diagnóstico de forma insatisfactoria o poco terapéutica, y muchos más consideraron que no recibieron suficiente apoyo psicológico.. El tiempo medio entre consultas es largo.

Resolver los déficits identificados requiere la intervención decidida de los responsables de la gestión sanitaria para proveer o facilitar la formación profesional y generar los recursos de infraestructura necesarios para la adecuada asistencia de los pacientes con esta enfermedad.

La ayuda social es tardía e insuficiente. Los gastos y las necesidades no satisfechas son en la mayoría de casos mayores que la ayuda recibida y a menudo que los ingresos familiares. Es necesario un reconocimiento legal de discapacidad más rápido y un incremento de la cuantía de la ayuda económica. La reciente Ley de Dependencia disminuirá la carga económica de la enfermedad cuando sea aplicada. Ningún paciente de la muestra había recibido aún ningún beneficio.

Webwer M, Hartmann S., Goldman Bea de la Unidad de Enfermedades Neuromusculares, de Suiza, presentaron un estudio placebo-controlado randomizado con THC (delta 9-Tetrahidrocannabinol) para el tratamiento de los

calambres en la ELA, problema muy frecuente en estos pacientes. La severidad varía desde una afectación leve, sin afectar en las actividades diarias y el sueño, a incapacitar largos periodos de acalambramiento doloroso severo. Hasta ahora no ha habido ningún beneficio probado de medicaciones utilizadas para el tratamiento de los calambres en la Esclerosis Lateral Amiotrófica. Su objetivo fue determinar la tolerabilidad, seguridad y eficacia de THC en el tratamiento de los calambres. Estos investigadores parten de la hipótesis que la severidad de los calambres disminuyen significativamente en pacientes tratados con THC comparados con el tratamiento con placebo.

El Resultado de este estudio, donde participaron 27 pacientes fue que la tolerabilidad de la dosis elegida (THC 5 mg ) fue excelente. Solamente un paciente experimentó efectos secundarios (mareo). Ningún paciente mostró un cambio significativo en la hematología monitorizada y valores químicos de sangre. El 75% de los pacientes fueron capaces de identificar un periodo de tratamiento con disminución de los calambres lo cual indica que su aplicación es efectiva.

Nardi K, Bongioanni P, Evangelisti T y cols. del servicio de nutrición, Universidad de Pisana, unidad de neurorehabilitación, departamento de neurociencia, Pisa-Italia en su estudio de correlación entre el índice de masa corporal y la supervivencia después de la inyección de la gastrostomía endoscópica percutánea en pacientes con ELA

Pacientes afectados de ELA a menudo tienen que afrontar problemas nutricionales progresivos conduciéndolos al final a la realización de la gastrostomía endoscópica percutánea (GEP). Se evaluó 14 pacientes con comienzo espinal o bulbar (5 hombres y 9 mujeres, edad media 63 años con GEP. Muchos datos fueron registrados antes de la colocación de la GEP y correlacionados con la supervivencia después de colocarla. Los resultados apoyan que el concepto de la colocación temprana de GEP podía mejorar la supervivencia de los pacientes con ELA

Ten Broek-Pastoor J, Pieterse A, Schelhass J y cols., de la Universidad de Radboud en Netherlands, en su estudio de fisioterapia controlada, en forma intensiva en los estadios tempranos de la ELA comentan que actualmente hay un debate acerca de, si el ejercicio alarga la independencia física de los pacientes con ELA, o si el ejercicio acelera el deterioro, contando con la insuficiente evidencia que sugiera que tipo e intensidad de ejercicio existe o si algún tipo de fisioterapia es la mejor para pacientes con esta patología. Ellos se plantearon como objetivo el organizar un estudio piloto que evalúe la factibilidad de un programa de ejercicio controlado intensivo para pacientes con ELA.

La intensidad de ejercicio controlado consistía en un ejercicio aeróbico entre el 55-70% de la Frecuencia



Cardiaca Máxima y ejercicios de resistencia de tres series con 12-15 repeticiones.

Los Resultados obtenidos mostraron un detrimento en el Consumo Máximo de Oxígeno ( $VO_2\text{max}$ ) de los pacientes, el estado de salud funcional no cambió durante el periodo de entrenamiento y la fuerza muscular se deterioró en todos los pacientes. Los efectos adversos solo se noto en un paciente que experimentó más fatiga durante el periodo de entrenamiento. Todos los pacientes completaron el tratamiento y toleraron el programa muy bien, aunque la intensidad era importante. De acuerdo estos resultados tan positivos se va a iniciar un estudio multicéntrico que empezará en este invierno

## CALIDAD DE VIDA

En el Symposium se presentó 5 conferencias y varios posters que tocaron el tema de la CALIDAD DE VIDA, todos relacionados con las controversias en su medición, la confusión entre calidad de vida y bienestar y su relación con los cuidados paliativos y los equipos multidisciplinares. Uno de los posters fue presentado por el Hospital Carlos III de Madrid, sobre como influye la enfermedad en la Calidad de Vida de los pacientes que sufren ELA, este estudio ha sido realizado con 243 pacientes, el cual concluye que: la situación que **más impacta** al paciente es el impedimento de la realización de las Actividades de la Vida Diaria, área relacionada con la **pérdida de AUTONOMÍA**. Hay **ausencia** de sentimientos de soledad, aburrimiento, vergüenza y desesperanza.. La **Preocupación** por el futuro va disminuyendo en el tiempo, sin embargo la preocupación por la enfermedad va en aumento.

**Pocos** casos ven el futuro con **pesimismo y tristeza**. Existen **mayores reacciones** de afectación emocional **frente al diagnóstico**.

El concepto de Calidad de Vida (CV) no es nuevo, ya que la reflexión de lo que constituye el bienestar y la felicidad se remonta a Platón y Aristóteles. El término “calidad de vida” entró en el vocabulario americano entre la segunda Guerra Mundial y el programa de la Gran Sociedad de Lyndon Jhonson y fue usado para enfatizar que la “buena vida” requería más que la simple riqueza material (Campbell A – 1981).

El Dr. Tennant de la Universidad de Leeds de Inglaterra hace un recorrido sobre la evolución de las definiciones hasta nuestros días del concepto de calidad de vida y las diferencias existentes entre medida del estado de salud y calidad de vida.

Podemos mencionar que el concepto de calidad de vida ha estado relacionado históricamente con el de “felicidad” y éste a su vez con el de “virtud” y “bienestar” (Bradburn N.M. – 1969; Fordyce, MW – 1988; Marias J. – 1989; García-Riaño – 1991; Strack, Argyle

y Schawarz - 1991, Argyle -1992; Nordenfelt, L – 1993; Diener E. – 1994).

Veenhoven (1991) planteó el dilema sobre si la felicidad y/o la CV es un rasgo o un estado pasajero. Concluyó que la felicidad no es un rasgo temporalmente estable ni situacionalmente consistente, ni tampoco es totalmente intrínseco al individuo, sino que es el resultado de la interacción entre el individuo y sus condiciones sociomateriales de existencia. Por lo tanto, se supone que es susceptible de ser modificado y mejorado. La satisfacción vital, sería el grado en el que el individuo juzga favorablemente la calidad de su vida como un todo (Veehoven, R – 1991).

Griffin (1986) considera el nivel de “bienestar” como aquel en el que el ser humano consigue satisfacer sus necesidades básicas. Por su parte, Campbell et. all (1976) argumentaron que la felicidad y satisfacción son conceptualmente diferentes, afirmando que “la satisfacción implica una experiencia juiciosa o cognitiva, mientras que la felicidad sugiere una experiencia de sentimientos o afecto”. La calidad de vida, quedaría definida por la satisfacción de las necesidades; entendiendo por satisfacción “la discrepancia percibida entre la aspiración y el logro, pasando por la percepción de realización hasta la de privación”, y por necesidad “la cantidad de una recompensa particular que una persona puede requerir”.

Otras definiciones tienen un carácter más genérico e integrador. En este sentido, para Levi y Anderson (1980) la CV sería: “Una medida compuesta de bienestar físico, mental y social, y de felicidad, satisfacción y recompensa, tal y como la percibe cada individuo y cada grupo”.

Bregelmann (1986) entiende por calidad de vida aspectos como disfrutar de libertad, desarrollar la iniciativa, cultivar hábilmente las relaciones sociales, estar satisfecho, presentar escasas molestias psicósomáticas, ingerir pocas pastillas, no estar enfermo, poseer una buena profesión, tener un buen empleo y encontrar sentido a la vida, independientemente de si éste consiste en valores materiales o ideales.

Para Schalock, (2001) calidad de vida es un concepto que refleja las condiciones de vida deseadas por una persona en relación con ocho necesidades fundamentales que representan el núcleo de las dimensiones de la vida de cada uno: bienestar emocional, relaciones interpersonales, bienestar material, desarrollo personal, bienestar físico, autodeterminación, inclusión social y derechos.

Calman (1984) lo resume como “la diferencia, en un periodo de tiempo específico, entre las expectativas y las experiencias reales”. Brown (1988) dice que la CV no es algo que puede medirse en un momento dado, es más bien un concepto global, holístico, con un significado abstracto (Dennis RE y col. - 1993), esencialmente subjetivo.

Actualmente la calidad de vida se define de forma más integradora, multidimensional, como un resultado de la salud física, mental y social de los individuos. Sin embargo es muy difícil que los autores se pongan de acuerdo para una definición única de CV; unos lo quieren sustituir por otro término, otros lo utilizan sólo desde el ámbito de la salud y entienden que aquella es “el valor asignado a la duración de la vida modificada por las oportunidades sociales, percepciones, estados funcionales y deficiencias que están influenciados por la enfermedad, lesiones, tratamientos o la política” (Patrick DL, Erickson P - 1993). Lo que queda claro en las últimas publicaciones sobre la definición de calidad de vida, es que al tratarse de un término multidimensional, incluye un número de dimensiones que reflejan los valores positivos y las experiencias de la vida. Pero, estas dimensiones son sensibles a las diferentes perspectivas culturales y vitales que están relacionados con estados deseados relativos al bienestar personal (Verdugo M. – 2006).

Debemos diferenciar los términos de Bienestar y de Calidad de vida, pues aunque estén relacionados se confunden por su uso indistinto sin hacer una clara diferenciación. Bienestar es una sensación de la persona, es decir un estado subjetivo. Entendiéndose por Bienestar subjetivo la valoración cognitiva y afectiva de la propia vida y que afecta no tanto a las variables sociodemográficas y objetiva—como edad, género, ingresos económicos y posición social—, sino más bien a los factores personales y subjetivos. La CV sería más la valoración subjetiva en términos generales (vinculada con un cierto estilo de vida y con una determinada disposición frente a la existencia) como situacionales (vinculada a circunstancias específicas y contingentes). En el centro de este concepto se encuentran los objetivos personales y los deseos que, si se cumplen, son capaces de generar satisfacción y de asegurar una buena CV a la persona (Anolli L – 2007).

La diferencia fundamental radica en que el término calidad de vida está constituido por aspectos que poseen cierto grado de estabilidad y cuya suma algebraica nos suele proporcionar un índice global, el cual no tiene por qué coincidir con el grado de bienestar que está experimentando el paciente en un momento dado.

Para los involucrados en medicina y cuidado de la salud, el primer problema es establecer la definición operativa de la CV. El término Calidad de vida relacionada con la Salud es usualmente definido más estrechamente como una medida de la salud física y la funcionalidad del paciente, propio de las evaluaciones médicas, pero sin el énfasis en las experiencias y percepciones de los pacientes sobre la enfermedad (Nelson ND. Y cols. – 2003). Un ejemplo de esta definición se puede observar en las medidas tales como el Sickness impact profile (SIP) o el SF-36 y otras escalas que consisten en cuestionarios que tienen por objetivo evaluar el impacto del proceso de la enfermedad sobre el estado funcional del paciente.

- La *Organización Mundial de la Salud* en 1948, define calidad de vida como un estado de completo bienestar físico, mental y social y no solamente a la ausencia de enfermedad y reconoce que no es tan importante la cantidad de años que se viven como la calidad de los años vividos.

En resumen, podríamos decir que el concepto de calidad de vida puede proporcionar el marco de investigación, evaluación y mejora de calidad. La importancia del concepto de Calidad de Vida como actualmente se utiliza radica en que se considera: una noción sensibilizadora que nos da un sentido de referencia y guía desde la perspectiva individual, centrándose en la persona y su ambiente; un marco conceptual para evaluar los resultados de calidad; un constructo social que guía la realización de estrategias de mejora y un criterio para evaluar la eficacia de estas estrategias.

Calidad de vida y Cuidados Paliativos. En los últimos tres años La Alianza de Asociaciones de ELA, lleva trabajando sobre un adecuado enfoque y un Plan de intervención para los pacientes y cuidadores que sufren ELA.

La OMS (1990) define los Cuidados Paliativos como: “El cuidado activo total de pacientes cuya enfermedad no es sensible a tratamientos curativos. El control del dolor, de otros síntomas y de problemas psicológicos, sociales y espirituales es primordial. La meta del cuidado paliativo es lograr la mejor CV para los pacientes y sus familias. Muchos aspectos del cuidado paliativo son aplicables al inicio en el curso de la enfermedad en conjunción con tratamientos oncológicos” (World Health Organisation -1990). El análisis de la CV a lo largo de toda la enfermedad, permitiría completar el objetivo de proveer mejor “calidad de tiempo” para el paciente y sus cuidadores (Roy DJ – 1992; Roy DJ, Schipper H. - 1992).

Estas definiciones colocan a la CV en el centro del cuidado paliativo. Sin embargo, a pesar de que un volumen significativo de literatura admite su importancia en este tipo de cuidados, relativamente pocos trabajos empíricos han profundizado en este campo. (Bullinger M -1992; Dudgeon D. – 1992; O’Boyle CA -1996)

La Academia Americana de Neurología (2000) publicó sus directrices respecto a los cuidados paliativos en Neurología donde señaló las siguientes enfermedades que requieren este tipo de atención: Esclerosis Lateral Amiotrófica, Esclerosis Múltiple, Demencias y Tumores del Sistema Nervioso.

Los pacientes con ELA viven una “larga etapa” preterminal, de entre 6 meses a 3 años. Durante este período van apareciendo todos los síntomas. La intervención del cuidado paliativo, redundaría en beneficio del paciente, y su familia, desde una etapa mucho más temprana en la trayectoria de la enfermedad. La mejora en la CV es un objetivo primordial en el cuidado de pacientes con ELA, ya que la enfermedad y sus consecuencias supone

un riesgo para su vida, con un perfil específico que tiene que ver básicamente con el retraso de la dependencia física y el mantenimiento de habilidades físicas y funcionales el mayor tiempo posible.

El estudio de las necesidades en los últimos años de vida no han sido una prioridad en la investigación y, en general, los recursos se han invertido en el desarrollo de tratamientos potencialmente curativos ya que la muerte está considerada como un fracaso profesional.

En el cuidado de la salud, la perspectiva fenomenológica complementa el énfasis creciente sobre la autonomía del paciente y el consentimiento informado. Los pacientes competentes y autónomos necesitan y deberían tomar decisiones, incluyendo aquellas basadas en el término de sus vidas y evaluación de las implicaciones para su CV. El cuidado centrado en el paciente, es un cuidado que incorpora el respeto a los valores y preferencias del paciente, proporciona información en términos claros y comprensibles, fomenta la autonomía en la toma de decisiones y atiende la necesidad del confort físico y el apoyo emocional.

En los pacientes con ELA, se ven interrumpidos los indicadores del modelo de CV propuesto por Schallack, por lo cual ya no sólo es suficiente con cambiar los sistemas de apoyo, sino que es importante, saber la percepción personal de los individuos, lo que están sintiendo, para intervenir e intentar conseguir una mejor adaptación psicológica individual de cada persona. El enfermo, mientras llega un tratamiento curativo, espera que los profesionales de la salud le ofrezcan la mejor atención sanitaria, aliviar su sufrimiento, haciéndole lo más soportable posible su enfermedad para ayudarles a llevarla con dignidad, resumiendo, mejorar su CV.

El Reino Unido al abordar este tema en el Symposium indicaban que actualmente ha cambiado mucho las líneas de actuación en los cuidados paliativos, sobre todo en lo que respecta a la decisión de los pacientes tanto en el tratamiento como en la necesidad de elegir el lugar donde quieren morir, en casa o en el hospital. Cada vez más los pacientes prefieren morir en casa. Dinamarca planteaba que el paciente debe de recibir toda la información que requiera, así como la mejora de sus síntomas y la paliación de su sufrimiento, necesidad de guías clínicas y de tratamiento y atención a la unidad familiar. En España aún nos falta mucho por entender sobre los caminos en los cuales la CV es cognitivamente construida y mantenida por los individuos y, en particular, como tales construcciones se adaptan para cambiar circunstancias, especialmente en enfermedades progresivas y su tratamiento en unidades específicas incluidas en las estructuras sanitarias públicas.

El plan de la Alianza es: proveer una información adecuada y completa, prevención y alivio del sufrimiento, por medio de la identificación temprana e impecable evaluación y tratamientos del dolor y otros problemas físicos, psicológicos y espirituales, creación y puesta en

marcha de los mecanismos necesarios que permitan sin más dilación “el acceso a todos los componentes que contribuyan al ejercicio pleno del derecho a la salud”, las decisiones son exclusivamente de los pacientes y el tratamiento debe de incluir también a la familia.

La calidad en el morir esta condicionada por variables tan dispares como la edad, creencias, roles sociales y actitudes ante el dolor/sufrimiento. Además existen cofactores sociales que incitan al bienestar, consumo y comodidad que chocan frontalmente con el proceso de morir, que implica malestar, dolor y desgarreros. La calidad en el morir está en relación directa con la información, comunicación, atención y preparación profesional y humana que el paciente percibe. Una información congruente sobre la enfermedad y los posibles tratamientos produce en los enfermos mayor satisfacción, mejor control de la enfermedad, restaura la autoestima y provoca superior cooperación. La toma de decisiones requiere información previa veraz, adulta, proporcional a la situación y que no quite la esperanza.

---

## ENSAYOS CLÍNICOS

En la sección de ENSAYOS CLÍNICOS la Dra. María Hernández, neuróloga del Hospital Carlos III de Madrid, hace un resumen de los resultados y nuevos planteamientos presentados en este Symposium Internacional.

El desarrollo de un nuevo fármaco y su investigación en humanos debe incluir diferentes fases después de que la investigación preclínica permita su uso en humanos. Este desarrollo clínico tiene como objetivos generales determinar la pauta de administración más adecuada; confirmar su eficacia en la enfermedad de interés y establecer la seguridad de su uso, determinando la naturaleza de los efectos adversos más frecuentes.

El objetivo del ensayo clínico es demostrar que un nuevo fármaco es eficaz y seguro, en comparación o no con un estándar. Pero esta demostración debe ser extrapolable a la población que necesitará este tratamiento, por ello, tal como se ha comentado con anterioridad, es necesario que se cumplan una serie de condiciones para incrementar la validez interna de los estudios. Con este fin se usan diseños especiales, que reduzcan al mínimo los factores de confusión y los sesgos y que permitan que los resultados de un ensayo clínico sean concluyentes. Por ello, los estudios pueden tener diferentes características en su diseño.

De los resultados de ensayos presentados en este congreso, el Dr. Kauffman del Colombia University Medical Center en Nueva York presentó los resultados de un ensayo fase II randomizado, doble ciego, con placebo y multicéntrico con altas dosis de Coenzima Q10 para el tratamiento de la ELA, como cofactor mitocondrial y antioxidante, en el que no se obtuvieron resultados concluyentes.

Un equipo dirigido por el Dr. Sorenson de la Clínica Mayo llevó a cabo un ensayo clínico multicéntrico randomizado, doble ciego y placebo controlado, durante dos años en el que se quería determinar si el tratamiento subcutáneo con factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) era efectivo en el enlentecimiento de la enfermedad, ya que, los ensayos previos realizados no habían sido concluyentes.

Los resultados presentados, no mostraban evidencia de beneficio de este tratamiento en pacientes con ELA.

El Dr. Lange del Monte Sinaí en Nueva York presentó un ensayo clínico cuyo objetivo era describir los cambios en los niveles del gen SOD1, así como en la fuerza en pacientes de pacientes con ELA familiar tratados con Pirimetamina, basado en el hecho de que la inhibición de la expresión del gen SOD1 previene en modelos animales transgénicos con ELA el desarrollo de la enfermedad.

Los resultados concluyeron que, aunque parece que la Pirimetamina es capaz de reducir los niveles de SOD1 en linfocitos y médula espinal de ratones, así como en linfocitos humanos hasta en un 60%, existen determinados pacientes con resistencia a dicho efecto, por lo que serán necesarios nuevos y más grandes ensayos para determinar la eficacia clínica y los posibles efectos en el gen mutado.

Se presentaron los nuevos aspectos de la hipótesis del papel de la neurotoxina BMAA producida por cianobacterias en el desarrollo de la enfermedad.

El Dr. Bradley de la Universidad de Miami concluyó que esta hipótesis constituye un importante avance en la identificación de la etiología de la ELA esporádica, así como de la precipitación de la ELA familiar.

Sin embargo, se necesitarán nuevos y mayores estudios para conocer la asociación entre la ELA y las cianobacterias, así como el metabolismo de la BMAA y la producción de modelos de neurodegeneración.

Las investigaciones futuras también estudiarán la posibilidad de tratamientos con vacunación e inmunización pasiva, basándose en los primeros resultados de los estudios en ratones, en los que se mostró el retraso en el inicio de la enfermedad en varias semanas.

Estudios acerca del papel de las células madre como tratamiento de esta enfermedad siguen llevándose a cabo, basándose en la posibilidad de reemplazar las neuronas motoras a partir de dichas células.

Nuevos estudios han demostrado que es posible inducir la creación de células pluripotenciales a partir de células cutáneas de humanos adultos.