

ENERO 2018

# FUNDELA

# Boletín Científico 62

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.



## BOSTON, USA

8-10 December 2017

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

- **PROYECTO EUROPEO MINE: WWW.PROYECTMINE.COM**
- **MARCADORES ELECTROENCEFALOGRÁFICOS DE LOS TRASTORNOS COGNITIVOS.**
- **ESTUDIO DE LOS FACTORES IMPLICADOS EN LA REGULACIÓN DE LOS TRANSPORTADORES DE GLUCOSA Y ACIDO DEHIDROASCÓRBICO EN EL MODELO CELULAR DE ELA NSC-34 (SOD1G93A)**
- **DIAGNÓSTICO GENÉTICO Y CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON DEMENCIA Y/O ENFERMEDAD DE MOTONEURONA FAMILIAR**
- **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 Y TIRASEMTIV**
- **CONVOCATORIA DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN "POR UN MUNDO SIN ELA"**
- **BOLETIN CIENTIFICO**

Actualmente contamos con subvenciones de los Periódicos el AS, el Confidencial, Banco Santander; Empresas Privadas y aportaciones particulares de pacientes y familiares que sufren la ELA.

LEY 49/2002. Donaciones a entidades beneficiarias del mecenazgo (salvo programas prioritarios):

Base de la deducción, importe hasta Porcentaje de la deducción

Hasta 150 euros 75

Resto base de deducción 30

Además, si en los dos períodos impositivos inmediatos anteriores se hubieran realizado donativos, donaciones o aportaciones con derecho a deducción a favor de una misma entidad por importe igual o superior, en cada uno de ellos, al del ejercicio anterior, el porcentaje de deducción aplicable a la base de la deducción a favor de esa misma entidad que exceda de 150 euros será del 35 por ciento.

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)
- Dr. Juan Vázquez Costas (Neurólogo, Unidad de ELA - Hospital La Fe, Valencia)
- Dr. David Gómez Matallanas (Systems Biology Ireland, Conway

Institute. U. College Dublin - Voluntario FUNDELA)

- Dra. Teresa Salas (Psicóloga, Unidad de ELA - Hospital Carlos III/Hospital Universitario La Paz)
- D. Víctor Rodríguez (Psicólogo Clínico)
- Dña. Maribel Matallanas (Voluntaria FUNDELA)
- D. Carlos Donesteve (Traductor/Interprete - Voluntario FUNDELA)
- Dña. Marcela Giraldo (Gestión de Redes Sociales)
- D. Alejandro Nieto (Diseño gráfico, publicidad y web)

# Sumario

03 ----->

**EDITORIAL**

04 ----->

**RESUMEN 28º SIMPOSIO  
INTERNACIONAL DE ELA  
CENTRADAS EN EL CAMBIO  
DE LA APROXIMACIÓN Y  
TECNOLOGÍAS PARA EL  
ESTUDIO Y TRATAMIENTO**

**PÁGINAS 4 a 8**

09 ----->

**RESUMEN REUNIÓN  
DE PROJECTMINE.  
BOSTON**

**PÁGINA 9**

10 ----->

**RESUMEN  
PRESENTACIONES  
EN EL 15º FORO DE  
PROFESIONALES  
ALIADOS. BOSTON**

**PÁGINA 10**

11 ----->

**RESUMEN LXIX  
REUNION ANUAL DE LA  
SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE NEUROLOGIA.  
VALENCIA  
21-25 NOV 2017**

**PÁGINAS 11 a 12**

13 ----->

**RESUMEN  
DEARTICULOS,  
ESTUDIOS Y  
NOTICIAS**

**PÁGINA 13**

### **¡Qué no cesen ni la lucha ni la esperanza #PorUnMundoSinELA!**

¡Ante todo vayan por delante los mejores deseos para el año que empezamos, que disfruten de cada uno de sus días y de la compañía de sus seres queridos, sobre todo de aquel que, en cada caso, nos ha unido hasta formar esta gran familia de activistas contra la ELA.

El año que se ha ido, fue un año de grandes expectativas y, por lo tanto, grandes esperanzas e ilusiones para todos los que sufren a nuestro lado el ataque diario de la asesina de las tres letras ELA/ALS/MND, y, cómo no para nosotros mismos.

Hemos visto cómo todos los esfuerzos, tanto a nivel mundial como nacional, por promover la investigación de la enfermedad empiezan a dar algún fruto, siquiera sea el considerable, por importante y valioso, aumento de laboratorios en los que el interés de los investigadores en conocer el origen de la enfermedad van abriendo nuevos caminos y ampliando algunos ya iniciados. Todo ese trabajo, coordinado por varios proyectos y organizaciones, al final llevará a obtener el tratamiento y la cura que tanto ansiamos todos.

En esta línea se ha desarrollado la tarea de los voluntarios de FUNDELA, encaminada, cómo siempre, a dos objetivos: a dar visibilidad a la enfermedad y a conseguir fondos para la investigación. Objetivos que, en muchas ocasiones, van unidos.

Han sido muchos los eventos que se han organizado, desde maratones de zumba, Trail, carreras, torneos de baloncesto, retos ciclistas, campeonatos de fútbol, yoga, galas de magia... hasta el cubo de agua hELAdA o la generosidad de los cadetes del Villarreal... Vaya desde aquí el agradecimiento de todos los que estamos embarcados en esta lucha para los colaboradores, los organizadores de eventos, para los donantes anónimos y para toda esa gente buena que está siempre dispuesta a arrimar el hombro para que, de verdad, de la investigación salga la solución.

En esos actos y en las intervenciones públicas, entrevistas, artículos, en diversos medios de comunicación de representantes de FUNDELA se ha aprovechado para recordar que la ELA existe, que cada año se diagnostican 900 nuevos casos, y que también cada año mata a otras 900 personas, que han vivido cada una su particular calvario hasta llegar a tan dramático fin.

Otro mensaje que se ha lanzado es el de que nadie está libre del ataque de la asesina impune que se esconde tras esas terribles tres letras, ELA, y que la única forma, por ahora, de combatirla es contribuyendo a la investigación de qué la causa y por qué afecta a personas sanas y sin previo aviso de su ataque.

Y esos mensajes han calado y se han conseguido fondos que nos han permitido cubrir el 60% de nuestro compromiso con el mayor proyecto internacional para la investigación, el ProjecMine, puesto en marcha en 2014 por tres enfermos holandeses, y en el que participamos junto a organizaciones de 17 países. El ProjectMine secuencia genomas de personas enfermas y de personas sanas para tratar de conocer genéticamente las causas de la enfermedad.

Otra forma de fomentar la investigación es el establecimiento anual de la convocatoria "Por un mundo sin ELA", que este año pasado ha apoyado a dos proyectos con 30.000 euros a cada uno.

No hay que olvidar que, desde su fundación hace 15 años, FUNDELA ha becado la labor de muchos de los investigadores y profesionales que hoy trabajan en algunas de las Unidades de ELA de hospitales punteros.

Hasta aquí un muy breve resumen de nuestro trabajo. Ahora tenemos un año por delante con muchas ideas para seguir apoyando la investigación. Y las esperanzadoras noticias que se pueden tener este año por los buenos resultados que empiezan a obtenerse de los ensayos clínicos que van finalizando y que darán lugar a medicamentos que, al menos, permitan ralentizar el desarrollo de la enfermedad, son la ilusionante luz que animará nuestra tarea. ¡A trabajar! ¡#AporELA!

**Maribel Matallanas**  
**Voluntaria de FUNDELA**

# RESUMEN 28º SIMPOSIO INTERNACIONAL DE ELA CENTRADO EN EL CAMBIO DE LA APROXIMACIÓN Y TECNOLOGÍAS PARA EL ESTUDIO Y TRATAMIENTO

En el 28º simposio internacional de la ELA que tuvo lugar en Boston del 8 al 10 de diciembre de 2017 se presentaron algunos de los últimos avances científicos en el estudio de la enfermedad. Desde la primera sesión plenaria muchas de las presentaciones claramente indicaron que en la comunidad científica se está produciendo un cambio en el modo en el que se estudia la ELA. Este cambio de la manera de entender que es la ELA está ya teniendo implicaciones en la manera en que se están diseñando los nuevos estudios tanto a nivel básico como clínico.

## SESIÓN PLENARIA DE APERTURA

Esta nueva visión fue presentada en la sesión plenaria por el Profesor Rosenfeld de la Universidad de Loma Linda en California bajo el título "ELA: definiendo la enfermedad". El mensaje principal del Dr Rosenfeld se puede resumir en la idea de que posiblemente la ELA no es una única enfermedad si no un síndrome que incluye varias enfermedades y que por lo tanto se debe cambiar la forma en que se realizan los estudios para dejar de centrarnos en los factores que causan la enfermedad para centrarse en los efectos que la enfermedad tiene en las neuronas. Así, habría que tener en cuenta las evidencias clínicas que demuestran que la ELA se desarrolla con distintos síntomas y velocidad en los pacientes y que estos síntomas tienen que tenerse en cuenta a la hora de desarrollar nuevas terapias para el tratamiento de la enfermedad. El Dr Rosenfeld destacó que por lo tanto comprender el nivel de heterogeneidad dentro de la población de pacientes de ELA y la homogeneidad de los subgrupos se ha convertido en un prerrequisito capital para poder evitar que se sigan realizando ensayos clínicos sin éxito. Para poder definir los distintos subgrupos se debe tener en cuenta distintos aspectos que permita identificar marcadores de los distintos subgrupos. Por un lado la genética, ya que distintos estudios en los últimos años, incluyendo muchos que utilizan los datos de ProjectMINE de los que FUNDELA en el que participa FUNDELA, han permitido la identificación de muchos genes que están involucrados en el desarrollo de la ELA. El estudio de estos genes ha permitido identificar que afectan a tres funciones celulares:

1. Genes asociados a la unión con ARN
2. Genes asociados con la homeostasis de las proteínas
3. Genes asociados que el citoesqueleto.

Todos estos genes pueden causar efectos similares en las neuronas motoras afectando al metabolismo del ARN, causando agregación de proteínas y produciendo inflamación. Pero además de las mutaciones de genes el Dr Rosenfeld también destacó que hay otros efectos como la regulación epigenética por metilación del DNA, posiblemente causada por factores ambientales, que pueden llevar al desarrollo de la enfermedad. Por lo tanto es necesario entender la compleja relación de todos estos cambios y los efectos que producen para entender la enfermedad y definir los subgrupos.

## SESION 4B. ENSAYOS CLINICOS

En la actualidad, el riluzol es el único medicamento autorizado para tratar la ELA/EMN, por lo que es muy importante que se encuentren nuevos tratamientos.

Los ensayos clínicos son estudios de investigación que utilizan voluntarios humanos que determinan si los tratamientos potenciales son seguros y efectivos. Son difíciles de diseñar debido a la heterogeneidad de los síntomas, a la tasa de progresión observada y la dificultad para medir la calidad de la supervivencia en personas con ELA/EMN. Los ensayos tardan muchos años y, finalmente, la molécula de prueba puede que nunca se apruebe; para la ELA/MND, la probabilidad de que un medicamento pase de las etapas preclínicas a la aprobación es inferior al 1%.

Los ensayos deben realizarse de tal manera que el medicamento experimental se someta a las pruebas más rigurosas posibles. Esto es asegurando que los ensayos clínicos sean controlados con placebo, aleatorizados y doble ciego.

### Controlado por placebo

Algunos de los participantes del ensayo reciben un "medicamento ficticio" (placebo) en lugar del medicamento de prueba. Una prueba de un nuevo tratamiento debe garantizar que los efectos beneficiosos se deben exclusivamente al fármaco de prueba y no al placebo, la atención adicional del personal médico que se obtiene al participar en un ensayo o cualquier otro factor. El grupo de pacientes que toma el placebo se conoce como el grupo de control y se usan para comparar un grupo con otro y dar una idea real de los efectos del tratamiento de prueba.

### Aleatorizado

Los participantes en los ensayos a menudo se asignan a un grupo de tratamiento (fármaco de prueba o placebo) al azar. Esto generalmente se hace por computadora, lo cual previene sesgos al elegir qué pacientes reciben qué tratamiento.

### Doble ciego

En un ensayo doble ciego, ni los investigadores ni los pacientes saben quién está tomando el medicamento de prueba y quién está tomando el placebo. Esto evita que los sesgos involuntarios sigan avanzando cuando los participantes informan cómo se sienten o cuando los investigadores buscan datos del ensayo. Sin embargo, un centro de coordinación de prueba central sabe quién está tomando el medicamento de prueba y puede hacer que esta información esté disponible muy rápidamente si un paciente sufre un posible efecto secundario.

De los 5 Ensayos Clínicos que se presentaron en el 28th Symposium Internacional de ELA, resumiremos los tres que su estudio ha estado en fase III.

---

## HACIA DISEÑOS DE ENSAYOS CLÍNICOS MÁS EFICIENTES EN ELA: LECCIONES DEL PROGRAMA DE DESARROLLO EDARAVONE

Edaravone es un medicamento desarrollado por Mitsubishi Tanabe Pharma que recientemente ha sido aprobado por la FDA, en los Estados Unidos, para tratar la ELA/MND (también está autorizado en Japón y Corea del Sur).

Edaravone es una droga antioxidante que funciona al eliminar los "radicales libres" en el cuerpo. Nuestras células tienen formas bastante efectivas de tratar con los radicales libres, pero estas "defensas celulares" se vuelven cada vez menos eficientes con la edad.

El último ensayo clínico fue diseñado para ver cambios estadísticamente significativos en los puntajes de ALSFRS-R. Al final de los 6 meses de tratamiento, los que recibieron edaravone no habían perdido tanta función como los que recibieron placebo (diferencia de 2,5 puntos ALSFRS).

Este estudio mostró que edaravone puede ralentizar la progresión de la enfermedad en la ELA, pero que el efecto de modificación de la enfermedad se limitaba a un subgrupo de pacientes con ELA con una serie de características clínicas definidas. En la actualidad, no existen evidencias sobre posibles beneficios terapéuticos de edaravone para aquellos pacientes de ELA que no comparten estas características.

### Conclusión

El diseño de un estudio con una población de pacientes bien definida para reducir la heterogeneidad y los puntos finales apropiados, incluido el deterioro funcional y la calidad de vida, puede ser importante para demostrar de manera eficiente el efecto de un fármaco en 24 semanas.

En nuestro boletín anterior mencionamos también las conclusiones de los neurólogos de ENCALS que opinan sobre la importancia de realizarse un nuevo ensayo clínico con un seguimiento de al menos 12 meses, incluyendo el análisis de sus efectos sobre la supervivencia, para poder dar respuesta a muchas preguntas sobre este fármaco, y para garantizar que mediante la correcta selección de los pacientes con ELA éstos tengan las mayores oportunidades de tratarse con un agente con posibles beneficios terapéuticos.

### Referencia:

J Palumbo, K Tsuda, K Takei, J Hubble  
Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation, Tokyo, Japan, Mitsubishi Tanabe Pharma Development, America, Inc., Jersey City, NJ, USA, MT Pharma America, Jersey City, NJ, USA  
Email: wendy\_agnese@mt-pharma-us.com

---

## EFICACIA Y SEGURIDAD DE MASITINIB ASOCIADO A RILUZOL EN EL TRATAMIENTO DE LA ELA

Ensayo clínico de Fase 3 recientemente finalizado. El objetivo de esta fase del ensayo fue evaluar la eficacia y tolerancia del fármaco masitinib en terapia conjunta

con riluzole (100 mg/kg) en pacientes con ELA. Masitinib es una molécula que actúa como inhibidor de una enzima, llamada tirosina quinasa, involucrada en la inflamación de los tejidos y se cree que desempeña un papel en la velocidad de la progresión de la ELA. Masitinib puede reducir la inflamación, ya que ejerce una neuroprotección al dirigirse simultáneamente a la actividad de microglía, macrófagos y mastocitos, tanto en el SNC como en el SNP, pudiendo reducir el daño a las neuronas motoras.

Este beneficio es evidente desde el punto de vista del efecto medido con parámetros clínicos de progresión de la ELA internacionalmente aceptados (escala ALSFRS-R) y tiene un claro efecto en la calidad de vida de los pacientes.

Masitinib, administrado en dosis de 4.5mg/kg/día junto con riluzole, ha demostrado un beneficio terapéutico significativo, con efectos adversos tolerables, en los pacientes de ELA que pertenecen al grupo de progreso normal frente a los que toman solo riluzole. Se observó en este grupo una mejoría significativa en la evolución de la enfermedad, retrasando la pérdida de funciones y su progresión, así como en parámetros que valoran la pérdida de calidad de vida y la capacidad vital forzada, un parámetro ligado a la supervivencia. Por tanto, masitinib puede ser una nueva e importante opción terapéutica para los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica.

### Referencia

JS Mora (on behalf of the AB10015 study group), ALS Unit, Department of Neurology, Hospital Carlos III, Madrid, Spain, O Hermine. Department of Hematology, Necker Hospital, University of Paris Descartes, Paris, France, AB Science, Paris, France. Email: [colin.mansfield@ab-science.com](mailto:colin.mansfield@ab-science.com)

---

## VITALITY-ELA: RESULTADOS DE UN ENSAYO DE FASE III DE TIRASEMTIV, UN ACTIVADOR RÁPIDO DE LA TROPONINA DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO, COMO POSIBLE TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON ELA

### NOTA SOBRE LOS RESULTADOS DEL ENSAYO CLÍNICO CON TIRASEMTIV

La empresa farmacéutica americana Cytokinetics anunció el pasado 21 de noviembre en una nota de prensa los resultados negativos del ensayo clínico Vitality-ALS con su fármaco tirasemtiv. El ensayo, una fase III multinacional en pacientes con ELA, no consiguió demostrar de forma significativa un efecto beneficioso del fármaco sobre deterioro de la capacidad respiratoria y de otras funciones neuromusculares durante el periodo de tratamiento de 48 semanas. Aunque no se produjo ningún efecto secundario importante, si los hubo frecuentemente menores que hicieron que un número significativo de pacientes no tolerara el fármaco a las dosis propuestas y tuvieran que retirarse del estudio. Sí que se evidenció que los pacientes que toman tirasemtiv, en cualquiera de las dosis toleradas, tienen un deterioro menor en la capacidad respiratoria que los que han tomado placebo, siendo mayor la diferencia en los pacientes que han tolerado las dosis más altas. Esta mejoría no



alcanzó a tener significación estadística suficiente en el conjunto del estudio.

El ensayo Vitality-ALS ha sido el último ensayo multinacional en fase III realizado en pacientes con ELA en el mundo. Un ensayo aleatorizado, doble ciego controlado por placebo (ensayo en fase III que determina la eficacia y seguridad de un fármaco), en el que han participado unos 600 pacientes de Europa occidental y Norteamérica. En España, 30 pacientes han participado en el ensayo realizado, en el Hospital San Rafael de Madrid.

Al terminar el estudio todos los pacientes pasaron a tomar el fármaco de forma abierta primero hasta saberse los resultados del ensayo doble ciego y ahora hasta que se determine cuáles son los pasos a seguir después de presentar y discutir en detalle los resultados del estudio.

El fármaco ensayado, tirasemtiv, es un activador de la troponina, proteína muscular clave en el proceso de la contractibilidad muscular. Estudios preclínicos con animales, y ensayos clínicos previos en fases iniciales sí mostraron que el fármaco aumenta la contractibilidad muscular mejorando su eficacia. Sin embargo, la presencia de efectos secundarios en bastantes pacientes al llegar a dosis más altas que terapéuticamente podrían ser eficaces y obligarles a retirarse del estudio ha limitado su eficacia y probablemente los resultados del estudio.

Es por ello que la compañía farmacéutica ha desarrollado ya otro compuesto de la misma familia de activadores de la contracción muscular, de mayor potencia que el tirasemtiv y sin sus efectos secundarios (el CK-2127107), cuya seguridad ya está siendo estudiada en ensayos fase II en centros americanos. Confiamos plenamente en que podremos ensayar la eficacia de este nuevo fármaco en España en un ensayo fase III en cuanto este sea factible.

#### **Referencia**

*Dr. Jesús S. Mora Pardina. Director Unidad de ELA. Hospital San Rafael, Madrid*

---

## **SESIÓN 6C. DE LA PATOLOGÍA A LA TERAPIA**

En esta sesión se presentaron distintos estudios desarrollados para poder identificar marcadores específicos de la enfermedad que pueden llevar a un diagnóstico temprano de la enfermedad y a la definición de distintos grupos dentro de la enfermedad.

### **DOMINIO EXTRACELULAR P75 DE LA NEUROTROFINA (P75ECD) EN ORINA: UN BIOMARCADOR RELEVANTE EN LA ELA**

Este trabajo fue presentado por el Dr. Rogers de la Universidad Flinders de Australia. En el estudio han estudiado si el dominio extracelular p75 de la neurotrofina (p75ECD) en orina puede usarse como marcador del desarrollo de la enfermedad comparado 54 pacientes de ELA con 45 controles sanos. Los resultados indican que la concentración del p75 ECD es más alta en el grupo de pacientes de ELA y que correla-

ción con el criterio ALSFRS-R aumentando a medida que la enfermedad avanza. Por lo tanto concluyen que este marcador y el ensayo que han desarrollado es prometedor para su utilización como marcador de la enfermedad y van a continuar los estudios para ver si podría ser un indicador temprano de la enfermedad lo que facilitaría el diagnóstico de la ELA.

### **NIVELES DE NEUROFILAMENTOS EN SANGRE Y LÍQUIDO CEREBROESPINAL COMO MARCADORES PRESINTOMÁTICOS DE LA ENFERMEDAD**

En este estudio presentado por Dr Benatar de la universidad de Miami se centraron en estudiar la presencia de neurofilamentos que son parte del citoesqueleto específicos de neuronas y por lo tanto podrían ser marcadores del desarrollo de la enfermedad. En este caso se centran en el estudio de sangre y líquido cerebroespinal de personas con un historial de ELA familiar que no han desarrollado síntomas de la enfermedad pero son portadores de mutaciones genéticas asociadas con la ELA. 84 personas que no han desarrollado la ELA fueron incluidas en el estudio junto con 11 personas que al inicio del estudio no habían desarrollado la enfermedad pero la han desarrollado durante el estudio. Usando un ensayo de electroquimioluminiscencia comprobaron que los niveles de neurofilamentos en suero están significativamente elevados en los pacientes de ELA comparado con los participantes que no han desarrollado síntomas de la enfermedad. Además ven que aquellos pacientes que desarrollaron la enfermedad durante el estudio se produce un aumento de los niveles de neurofilamentos durante los 12 meses previos a la presentación de síntomas clínicos por lo que los neurofilamentos podrían ser marcadores preclínicos del desarrollo de la ELA. Esto podría llevar al desarrollo de tratamientos que podrían prevenir o retrasar el desarrollo de la enfermedad en la ELA familiar.

### **NEUROFILAMENTOS EN LIQUIDO CEREBROESPINAL COMO MARCADORES DIAGNÓSTICOS Y PRONÓSTICOS DE ELA: EXPERIENCIA CON UN INMUNOENSAYO SÁNDWICH COLORIMÉTRICO**

En esta presentación de Dr Gay de la Universidad de Oxford se enfocaron también en el estudio de los neurofilamentos como marcadores de la ELA. En este caso probaron si un test basado en la técnica de ELISA se podría usar en la clínica para detectar pacientes de ELA y distinguirlos de otras patologías que es uno de los mayores problemas a la hora de diagnosticar la enfermedad. El kit presentado parece ser eficaz para la detección de los neurofilamentos en líquido cerebroespinal y según los resultados del estudio el aumento de estas proteínas correlaciona con la progresión de la ELA pero no de otras enfermedades neurodegenerativas. Además, los datos indican que hay una correlación inversa entre los niveles de neurofilamentos y la duración de la enfermedad. Este ensayo permitiría diagnosticar a los pacientes de ELA (al menos algunos grupos) mucho antes de lo que se hace ahora.

## LIPIDOMICS REVELA DISTINTOS PERFILES DE ELA EN LÍQUIDO CEREBROESPINAL

En esta presentación el grupo del Dr Reyner del instituto MITOVACS de Tours usaron lipidómica usando cromatografía líquida combinado con espectrometría de masas para ver si hay cambios en la composición de los lípidos en el líquido cerebroespinal de pacientes de ELA. Los resultados presentados indican que en los pacientes de ELA hay un cambio en la composición lipídica del líquido cerebroespinal y que estos cambios parecen específicos del estadio de la enfermedad y permitiría estudiar la progresión de la enfermedad y agrupar pacientes con el mismo tipo de ELA.

## CARACTERIZACIÓN DE LA HETEROGENEIDAD FENOTÍPICA DE LA ELA USANDO PROTEÓMICA CUANTITATIVA: DE MODELOS ANIMALES Y LA PATOLOGÍA HUMANA

En este trabajo del grupo del Dr Malaspina de la Universidad Queen Mary de Londres utilizaron proteómica asociada a espectrometría de masa para identificar cambios en la composición de las proteínas (proteoma) en muestras de plasma de pacientes de ELA comparando pacientes con desarrollo rápido y lento de la enfermedad en muestras recogidas en distintas fases de la enfermedad. El estudio indica que el proteoma del suero de los pacientes de ELA cambia radicalmente con el estadio de la enfermedad y no parece que la velocidad de la enfermedad esté relacionado con estos cambios. Además el estudio permitió identificar una serie de proteínas que cambian durante la enfermedad y por lo tanto podrían ser marcadores de la progresión. En la fase temprana destacan grupos de proteínas que regulan la respuesta inmune mientras en las fases tardías se ve una regulación de proteínas del citoesqueleto y reguladores de las proteínas RHO. Según los autores esta técnica podría llevar a caracterizar paneles de marcadores proteicos que caractericen distintos grupos de pacientes.

## ESTUDIO LONGITUDINAL DEL PROTEOMA DEL LÍQUIDO CEREBROESPINAL EN LA ELA: MARCADORES EMERGENTES DE MICROGLÍA

En esta presentación el Dr Thompson de la universidad de Oxford y su grupo, realizaron un estudio de proteómica para identificar de forma sistemática cambios en el proteoma del líquido cerebroespinal comparando un grupo de pacientes de ELA con controles sanos. Se analizaron muestras de 75 pacientes de ELA y esclerosis lateral primaria (ELP) tomadas en 5 momentos distintos, 10 controles, 10 pacientes con enfermedades que tienen sintomatología parecida a la ELA y 20 enfermos de Parkinson. Los resultados identificaron y cuantificaron más de 762 proteínas. Los análisis estadísticos indicaron que hay un cambio significativo de más de 60 proteínas en los pacientes de ELA con respecto a los otros grupos. Entre las proteínas que cambian en abundancia vieron que hay un aumento de las enzimas chitriosidasa (CHIT1) de

los macrófagos en pacientes de ELA. Además comprobaron que la proteína CHI3L1 está elevada en pacientes de ELA comparado con pacientes de ELP. Estas proteínas positivamente correlacionan con la velocidad de progreso de la ELA y CHI3L1 está asociada a una supervivencia más corta. En base a estos resultados los investigadores concluyen que estas proteínas podrían ser marcadores diferenciales de la ELA y planean extender los estudios para validarlas como biomarcadores.

---

## SESIÓN 8A. GENÉTICA

En esta sesión se presentaron distintos estudios centrados en la caracterización e identificación de nuevos genes que estarían asociados con el desarrollo de la ELA y nuevas mutaciones en genes asociados con la ELA. La mayoría de los estudios utilizaron la técnica de secuenciación del ADN y en los distintos trabajos se han identificado genes que parecen estar asociados con la ELA. Los datos presentados indican que muchos de los nuevos genes podrían ser marcadores de subgrupos de enfermos de ELA y potencialmente llevar al desarrollo de tratamientos y estudios clínicos más específicos y efectivos. *Desde FUNDELA queremos destacar que de los 6 estudios presentados en esta sesión 5 se realizaron utilizando los datos generados en ProjectMINE incluyendo la cohorte de perfiles de ADN secuenciados en España gracias a cientos de donaciones a FUNDELA y especialmente queremos agradecer a los pacientes que han donado muestras para el estudio.* Los datos de ProjectMINE fueron también utilizados en otros estudios presentados en otras sesiones y en los posters.

Los títulos de estas presentaciones son:

- Caracterización de nuevos genes asociados con la ELA identificado secuenciación completa de exomas. Wong et al. Único estudio que no utiliza los datos de ProjectMINE
- Screening genético dirigido de proteínas asociadas a ARN en ELA revela nuevos variantes genéticas con efecto sinérgico en el fenotipo clínico. Copper-Knock et al
- Integración de análisis de número de copias con detección de variación estructural en un grupo de pacientes del Reino Unido por secuenciación completa de ADN
- Estudio de asociación completa del genoma de modificadores genéticos en pacientes de ELA portadores de expansiones repetidas del gen C9orf72. Fogh et al.
- Metilación del ADN relacionado con el envejecimiento está asociada con la duración de la enfermedad desde el comienzo en pacientes C9orf72. Zhang et al.
- Descubrimiento de relación familiar previamente desconocida entre pacientes de ELA aumenta la capacidad de descubrir genes causantes de la enfermedad. Williams et al.

## SESIÓN 10A. INTEGRACIÓN DE TÉCNICAS DE OMICA Y ANÁLISIS DE RUTAS

En esta sesión las charlas se centraron en cómo utilizar nuevos avances técnicos que permiten en estudio sistemático a gran escala y de forma objetiva de distintos grupos de moléculas. Estas técnicas se llaman en conjunto OMICAS e incluyen la genómica (ADN), transcriptómica (ARN), proteómica (proteínas), metabolómica (metabolitos) y lipidómica (lípidos). El uso de estas técnicas ha revolucionado la biología molecular y las ciencias biomédicas por que se están obteniendo más datos acerca de la composición de los seres vivos y es especialmente importante para comprender cómo funcionan las células y por qué determinados cambios en estas moléculas dan lugar al desarrollo de enfermedades. Para poder sacar fruto de estos datos es necesario el desarrollo de métodos estadísticos y la utilización de ordenadores que nos permitan entender la estructura de todas estas moléculas y como se organizan para permitir la vida. Estas moléculas se suelen organizar en redes dentro de las cuales hay rutas específicas que si se alteran dan lugar a patologías. En el caso de otras enfermedades el uso de las OMICAS ha resultado ya en una revolución en nuestra comprensión de los mecanismos que causan la enfermedad y la caracterización de grupos específicos de pacientes que pueden ser tratados de una forma más individualizada siendo el estudio y tratamiento del cáncer donde más se ha avanzado. En el caso de la investigación de la ELA había un claro retraso en la utilización de estas técnicas pero distintas iniciativas se han puesto en marcha para avanzar en esta dirección, especialmente debido al dinero recaudado por las campañas del cubo de agua. En esta sesión se presentaron las siguientes iniciativas y estudios:

**-ANÁLISIS DE LAS REDES BIOLÓGICAS PARA IDENTIFICAR NUEVAS RUTAS DE LA ENFERMEDAD.** Dr Fraenkel Massachusetts Institute of technology

**-ANÁLISIS INICIALES DE PERFILES MARCADORES CLÍNICOS Y DE IPS OBTENIDOS USANDO MULTI-OMICA DE UNA COHORTE GRANDE DE PACIENTES DE ELA ESPORÁDICA Y FAMILIAR REVELA SUB GRUPOS VERIFICABLES Y RUTAS MOLECULARES.** Dr Rothstein

Estas dos charlas presentaron un nuevo proyecto a gran escala que se está desarrollando en EEUU llamada AnswerALS (<http://answerals.org/>). En este consorcio va a usar una combinación de OMICAS, bioinformática y conocimiento clínico para estudiar las bases moleculares de la ELA. En este estudio se quiere usar información de 1000 pacientes y el objetivo es que todos los datos y métodos generados se van poner a disposición de la comunidad científica con el fin de asegurar un rápido avance en el estudio de la ELA y encontrar posible tratamientos. En la actualidad ya hay 620 pacientes incluidos en el estudio y en estas dos presentaciones se explicaron algunas de los nuevos métodos que se están utilizando para el análisis de los datos que ya están disponibles (Fraenkel) y los primeros resultados de estos análisis que indican que esta estrategia permite identificar subgrupos de pacientes. Además debido al nivel tan

detallado de conocimiento de los mecanismos de la ELA que esta estrategia puede ser muy probable que se encuentren nuevas dianas terapéuticas que se espera den lugar a tratamientos efectivos de la ELA

### FENOTIPADO MOLECULAR DE NEURONAS HUMANAS CON PATOLOGÍA ASOCIADA A TDP-43 REVELA DESREPRESIÓN DE TRANSPOSONES

En esta presentación la Dra. Liu de la Universidad de Pensilvania presento sus resultados sobre el estudio de las neuronas que tienen un TDP-43 mutante (la mutación genética más común en ELA esporádica). Para estos estudios han desarrollado nuevas técnicas que permiten distinguir entre neuronas patológicas y normales. Usando distintas técnicas ven que hay cambios en la estructura de ADN de las células enfermas debido a la presencia de agregados de proteínas causados por la mutación de TDP-43. Estos cambios permitirían la transposición de secuencias del ADN lo que estaría relacionado con la muerte de las neuronas.

### SECUENCIACIÓN EXTENSIVA DE ARN EN TEJIDO DE CEREBRO OBTENIDO DE PACIENTES QUE TENÍAN UNA MUTACIÓN DE C9ORF72

En este estudio la Dr. Van Blitterswijk presento los resultados de un estudio realizado usando tejido procedente de donaciones post-mortem de pacientes de ELA y demencia fronto-temporal. Usando secuenciación del ARN se propusieron estudiar los mecanismos patológicos específicos para la mutación C9orf72. El estudio revela que estos pacientes comparten algunos mecanismos con otros pacientes pero también tienen mecanismos específicos que afectan al plegamiento y la glicosilación de proteínas. Este estudio señala que hay un grupo de genes asociados a esta mutación que tienen potencial terapéutico y de biomarcadores.

### INTEGRACIÓN DE LOS DATOS MOLECULARES DE LA ELA DA INFORMACIÓN DE LA ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

En esta última presentación de la sesión el Dr klemann presento el trabajo de su instituto en el que propusieron obtener mejor conocimiento de los mecanismos moleculares que causan la ELA y la identificación de potenciales dianas terapéuticas. Para este estudio hicieron análisis de datos genéticos de seis estudios y de datos provenientes de la literatura científica e integraron los datos utilizando herramientas informáticas. Como resultado obtuvieron mapas de las redes moleculares que están potencialmente implicadas en la ELA. Este análisis indica que hay tres redes moleculares que parecen estar desreguladas en la ELA que tienen un papel en el mantenimiento y funcionamiento del axón de las moto neuronas: 1) la ruta de las Rho GTPasas; 2) las rutas que implican a tres reguladores el estradiol, el folato y la metionina; 3) funcionamiento de gránulos ribonucleoproteínas y transporte axonal.



## RESUMEN REUNIÓN DE PROJECTMINE. BOSTON



Durante el pasado simposio internacional de la ELA celebrado en Boston hubo una reunión de los participantes en el ProjectMINE en el que España participa a través de Hospitales Españoles y FUNDELA.

En la reunión se informó de los avances obtenidos hasta la fecha en financiación donde ya se ha recaudado el 46% del dinero (en España el 58%) y se han secuenciado más de 10.000 perfiles de ADN a nivel mundial. Además se han unido tres nuevos países Rusia Croacia y Eslovenia haciendo un total de 18 países participantes.

Muchos de los datos que se han obtenido hasta la fecha usando los datos de ProjectMINE fueron presentados en distintas charlas durante el congreso y la contribución de este proyecto a la investigación de la ELA fue reconocida por la comunidad científica con la concesión del premio a la contribución de pacientes de ELA Prize4Life a los fundadores del proyecto Bernard Uller y Robbert Jan Stuit. En la reunión se presentó el estado actual de los cinco grupos de trabajos que se han creado para intentar sacar el mayor partido de los datos generados en el proyecto y seguir haciendo un impacto en la investigación de la ELA.

Grupos de trabajo:

GT 1 Fenotipado: centrado en el análisis de los datos para obtener una mejor correlación entre el fenotipo y la información genética. Este GT es subvencionado parcialmente por FUNDELA (Convocatoria Por un Mundo sin ELA – 2017).

GT 2 Análisis y asociación: centrado en la generación de controles de calidad y análisis de los datos de ProjectMINE.

GT 3 Epigenética: centrada en la utilización y análisis de los datos epigenéticos que se obtienen a la vez que los perfiles de ADN.

GT 4 Infraestructura de los datos: centrado en los problemas de almacenamiento, acceso y reproducibilidad de los datos.

GT Variación estructural genética: el objetivo es descubrir cambios genéticos como pueden ser las repeticiones, expansiones, CNV y SV que están asociado con el desarrollo de la ELA.

Durante la reunión los distintos grupos discutieron el estado actual de los trabajos. En general ha habido un avance substancial en todos los campos. En especial se destacó que uno de los objetivos de proyecto que es la colaboración y que se compartan los datos está funcionando muy bien lo que facilita el rápido desarrollo del proyecto.



## RESUMEN PRESENTACIONES EN EL 15° FORO DE PROFESIONALES ALIADOS. BOSTON

**Recientemente, se ha celebrado el 15° foro de profesionales aliados en la ciudad de Boston organizado por la Alianza Internacional de Asociaciones de ELA/MND y La Asociación Inglesa MNDA.**

De todas las ponencias realizadas, se han resumido algunas de las más relevantes:

Se habló de que existe poco conocimiento de la experiencia de los niños y jóvenes en cuyas familias alguno de sus miembros sufre ELA o EMN. Esto supone una dificultad añadida a la dolorosa vivencia de la enfermedad debido a la falta de orientación para hablar de este tema con los más jóvenes. Así pues, la Dra. Melinda S. Kavanaugh de la Universidad de Wisconsin-Madison, ha centrado durante años su investigación en esta población. Para ello, ha desarrollado junto a otros profesionales una Guía de apoyo a los niños y jóvenes de familias con ELA con el objetivo de proporcionar un recurso para las familias y profesionales de la salud. Está estructurada para asesorar a los padres sobre cómo hablar con niños y adolescentes sobre el tema, preguntas frecuentes y sugerencias profesionales sobre la enfermedad. La guía ha sido desarrollada a partir de datos de un estudio nacional de familias donde alguno de sus miembros sufre ELA.

Fue realizado por la Universidad de Wisconsin-Milwaukee y ALSA (Asociación de ELA – EEUU). Este es el primero de los materiales dirigidos a familias y jóvenes y plantea la importancia de educar y apoyar a los más jóvenes, con el fin de que puede servir para mejorar el bienestar general de la familia.

**Referencia:**

Melinda S. Kavanaugh, PhD, LCSW. [kavanaugh@uwm.edu](mailto:kavanaugh@uwm.edu)

Otra de las ponencias trató de la importancia del papel del asesoramiento genético en el tratamiento de ELA/EMN. Fue realizada por Ashley Crook, consejera genética en la Clínica y Centro Multidisciplinar de ELA/MND de la Universidad Macquarie para la Investigación de ELA/MND en Sydney. El asesoramiento o consejo genético es un servicio médico que se realiza para prestar información a personas con probabilidad de padecer enfermedades de origen genético. El análisis genético permite conocer información sobre la probabilidad de transmitir la enfermedad a la descendencia y tratamientos posibles. Sin embargo, los resultados de las pruebas genéticas suelen ser complejos de entender por lo que el papel de un asesor genético facilita en gran medida la comprensión de este tipo de datos. El asesoramiento genético está adquiriendo una relevancia cada vez mayor debido al descubrimiento de nuevos genes asociados al riesgo de desarrollar ELA, DFT o una combinación de ambas. Además el asesoramiento genético es una herramienta útil para los familiares de los pacientes con riesgo de desarrollar la enfermedad. El asesor genético colabora de manera estrecha con el neurólogo y el equipo de investigación genética. Se espera que el asesoramiento genético ofrecido dentro de la clínica multidisciplinar beneficie la atención del paciente aumentando la información a la hora de tomar decisiones sobre pruebas genéticas, al tiempo que se minimizan los resultados adversos (como posibles implicaciones psicológicas, éticas y legales).

**Referencia:**

Ashley Crook. [Ashley.crook@mq.edu.au](mailto:Ashley.crook@mq.edu.au)

También se dedicó otra de las ponencias a la Escala de Edimburgo para la valoración cognitiva y conductual de pacientes con ELA (ECAS) y la formación en el manejo de la misma para los profesionales de la salud. La exposición estuvo a cargo de Faith Hodgins, asistente de investigación postdoctoral en la Universidad de Edimburgo en Escocia y colaborador de la profesora Dra. Sharon Abrahams, neuróloga, autora de la escala ECAS. La Escala ECAS se ha diseñado específicamente para su uso con pacientes de ELA/EMN. Ofrece una medida eficaz de evaluación cognitiva y conductual de la ELA dentro de la clínica. Su evaluación determina, no sólo la presencia de deterioro cognitivo, sino también su gravedad y naturaleza. El ECAS evalúa las funciones ejecutivas, la cognición social, la fluidez y el lenguaje (específicas de ELA). Por otra parte, evalúa memoria y percepción visuoespacial (funciones no específicas de ELA). Adicionalmente, incluye un cuestionario administrado al familiar o cuidador de cinco dominios característicos de demencia Frontotemporal: Desinhibición, Apatía, Falta de simpatía o empatía, Conducta perseverativa, Estereotipada o ritualista e Hiperoralidad. Igualmente, incluye un breve cuestionario de tres preguntas para detectar síntomas psicóticos: Creencias extrañas, Alucinaciones e Ideas delirantes. La formación fue realizada en 9 lugares diferentes de Reino Unido, dirigida a profesionales de la salud, que trabajan en atención de personas con ELA o EMN. Esta formación les acreditaba para la aplicación de esta herramienta. Durante la formación, los participantes recibieron una presentación oral sobre los cambios cognitivos y conductuales de las personas con ELA, un role-play de la aplicación de la prueba, una presentación de estudios de casos y manejo de síntomas tanto cognitivos como conductuales y una devolución de las competencias en la aplicación del ECAS a partir de la grabación de los participantes. A todos los participantes se les realizó una evaluación pre-post y más del 70% de los profesionales refirieron sentirse mejor preparados y con más confianza para la aplicación de la prueba.

**Referencias:**

Faith Hodgins [Faith.Hodgins@ed.ac.uk](mailto:Faith.Hodgins@ed.ac.uk)

La última ponencia de la que hacemos eco, fue la realizada por Leslie Ryan y Mary Riggs, ambas directoras de los Servicios de Atención de ALSA de la ciudad de Colorado - EEUU, sobre el uso del Cannabis en el manejo de síntomas de la ELA/EMN en los Estados Unidos. Existen datos que indican que el cannabis posee efectos antioxidantes, antiinflamatorios y neuroprotectores. Los estudios realizados en ratones muestran una supervivencia prolongada de las células neuronales, inicio tardío y progresión más lenta de la enfermedad (Raman, 2004; Carter, 2010). Además, se han encontrado resultados prometedores en manejo del dolor, relajación muscular, broncodilatación, reducción de la saliva, estimulación del apetito e inducción del sueño. Los resultados de estos estudios determinan que el Cannabis podría ser una opción válida para el tratamiento sintomático de la enfermedad, extendiendo la esperanza de vida y reduciendo sustancialmente la carga general de la patología.

A través de ALSA se realizó una encuesta a nivel nacional para detallar el uso del Cannabis en los pacientes con ELA. En el momento de esta presentación, los datos aún estaban siendo recopilados.

**Referencias:**

Carter, G. T., Abood, M. E., Aggarwal, S. K., & Weiss, M. D. (2010). Cannabis and amyotrophic lateral sclerosis: hypothetical and practical applications, and a call for clinical trials. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*, 27(5), 347-356.

Raman, C., McAllister, S. D., Rizvi, G., Patel, S. G., Moore, D. H., & Abood, M. E. (2004). Amyotrophic lateral sclerosis: delayed disease progression in mice by treatment with a cannabinoid. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*, 5(1), 33-39.

## SESION ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

### DONACIÓN DE ÓRGANOS EN ASISTOLIA PACIENTES DE ELA. PRESENTACIÓN DE UN PROTOCOLO Y EXPERIENCIA EN CUATRO PACIENTES

España es el primer país del mundo en tasa donaciones de órganos por millón de habitantes. Sin embargo, en los últimos años, debido entre otras causas a la mejora en la atención del paciente neurológico, las donaciones tras la muerte cerebral han disminuido significativamente, cobrando cada vez más importancia la donación en asistolia. Ésta, permite (a través del protocolo Maastrich III) la donación de órganos a pacientes con enfermedades neurodegenerativas que fallecen en un hospital cumpliendo unas determinadas condiciones. La ELA es una enfermedad neurodegenerativa con una supervivencia limitada que depende, en gran medida, del tratamiento de soporte ventilatorio ya que la insuficiencia respiratoria es la causa del fallecimiento en el 90% de los pacientes. La mayoría de pacientes conservan la capacidad de tomar decisiones durante la enfermedad y se recomienda la puesta en marcha de protocolos específicos en Unidades de ELA para recoger, de forma anticipada, las voluntades del paciente sobre las distintas opciones terapéuticas durante la enfermedad. La retirada del soporte ventilatorio es un derecho del paciente de ELA, que se enmarca dentro de la adecuación del tratamiento de soporte vital. Para evitar la aparición de disnea u otros síntomas respiratorios, dicha retirada debe acompañarse de una adecuada sedación del paciente. En el año 2012 se publicaron los primeros casos de donación en asistolia en pacientes de ELA pero hasta el momento no se ha descrito ningún caso en España.

#### Objetivo

Presentar un protocolo para la donación en asistolia controlada en pacientes de ELA y la experiencia preliminar con siete pacientes en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

#### Métodos

Profesionales de la Unidad de ELA (de neurología, psicología y neumología) junto con la coordinación de trasplantes del Hospital la Fe, desarrollaron un protocolo para la donación en asistolia controlada en pacientes de ELA. Dicho protocolo constaba de una primera fase de información al paciente sobre la posibilidad de donar órganos tras fallecer, que se realizaría en el proceso de voluntades anticipadas. En caso de que el paciente se mostrara de acuerdo, se realizaría una evaluación psicológica y el equipo determinaría, en una segunda fase, si el paciente cumplía con los requisitos médicos y psicológicos para ser donante de órganos. A los pacientes que cumplieran los requisitos y desearan donar órganos, se les informaría con detalle de cómo es el proceso de donación. Aquellos que se mostraran de acuerdo, firmarían un consentimiento informado específico. El paciente activaría el proceso de donación en el momento que lo deseara siempre y cuando se encontrara en una fase de enfermedad avanzada con insuficiencia respiratoria o alta dependencia de soporte ventilatorio y tras una nueva valoración psicológica.

Una vez activado, el paciente sería trasladado a una habitación del servicio de Reanimación, acompañado en todo momento por la familia y con atención psicológica que favoreciera el mayor bienestar emocional posible y la preparación de un buen duelo. Aquí se iniciaría la sedación paliativa adecuada a los síntomas del paciente para minimizar sus síntomas físicos y psicológicos. Finalmente, la retirada de la ventilación se realizaría en quirófano, ajustando la sedación a las necesidades de cada paciente y acompañado por la familia si así lo deseara. El explante se realizaría mediante el procedimiento de extracción súper rápida, una vez certificado el fallecimiento del paciente. Se consideró que el protocolo cumplía todos los requisitos éticos siempre que, ante todo, prevaleciera la voluntad y el bienestar del paciente de ELA. En consecuencia, se obtuvo la aprobación por el comité de bioética del hospital y se implantó el protocolo en colaboración con la Unidad de Hospitalización a Domicilio y el servicio de Reanimación.

#### Resultados

Entre abril de 2016 y noviembre de 2017, 42 pacientes realizaron las voluntades anticipadas en nuestra Unidad. De ellos, 23 pacientes (55%) deseaban ser donantes (siendo el deseo de ayudar a otros pacientes el motivo esgrimido por todos ellos), 16 (38%) lo rechazaron y 3 (7%) no se pronunciaron por dudas. Catorce de los 23 pacientes que deseaban ser donantes, fallecieron tras la realización de las voluntades anticipadas hasta el momento actual. De ellos, en 8 pacientes no se realizó la donación de órganos por no cumplir los pacientes los requisitos médicos exigibles o por fallecer los pacientes fuera del ámbito hospitalario sin haber solicitado la adecuación del tratamiento de soporte vital. Otros 7 pacientes solicitaron adecuación del tratamiento de soporte vital y, en consecuencia, se activó el protocolo de donación. Seis de esos pacientes, portadores de ventilación no invasiva, solicitaron la sedación terminal ante un empeoramiento de la insuficiencia respiratoria y la negativa a progresar a una traqueostomía. El otro paciente era portador de traqueostomía desde cuatro años antes y solicitó la retirada de la ventilación por pérdida de sentido vital. Finalmente el explante se realizó con éxito en 6 pacientes, ya que un paciente falleció tras iniciar la sedación, pero antes de llegar a quirófano. Las familias pudieron acompañar en todo momento a los pacientes y se mostraron muy satisfechas con el proceso.

#### Conclusiones

La donación de órganos en asistolia es técnicamente factible y ética y legalmente aceptable en pacientes de ELA que solicitan una adecuación del tratamiento de soporte vital. La mayoría de pacientes de ELA desean ser donantes de órganos para poder ayudar a otros pacientes, lo que les ayuda a encontrar un sentido a su propia enfermedad y muerte. La máxima que debe guiar el proceso de donación es el confort del paciente y el respeto a su autonomía y a sus decisiones. Es fundamental el reparto de tareas (indicación, sedación y trasplante), manteniendo en todo momento una buena coordinación. Se debe asegurar el acompañamiento familiar durante todo el proceso.

#### Referencias:

J.F. Vázquez Costa, J Galán; A Martínez1, R Domenech Clar, M León Fabregas; T Sevilla  
juan.vazquez.neuro@gmail.com

---

## **RESULTADOS DE UNA EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA SISTEMÁTICA EN PACIENTES DE ELA. ESTUDIO DE DETERIORO COGNITIVO Y CORRELACIÓN CON EL TIPO Y EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD.**

### **OBJETIVO:**

Determinar la prevalencia de deterioro cognitivo (DC) en una muestra de pacientes de ELA. Describir sus características y correlacionar su presencia con la edad, sexo, forma de inicio de la enfermedad, tiempo de evolución y situación funcional.

### **MATERIAL Y METODOS:**

Evaluación neuropsicológica mediante el test ECAS (Edinburgh Cognitive & behavioural Assessment) en una de las primeras citas del paciente en nuestra Unidad de ELA una vez confirmado el diagnóstico. Se considera la existencia de daño cognitivo cuando la puntuación de ECAS total es < 73 puntos. Recogida de datos: edad, sexo, forma de inicio, tiempo de evolución desde los primeros síntomas y situación funcional según la escala ALSFRS-R.

### **RESULTADOS Y CONCLUSIONES**

Muestra: 85 pacientes: 51 hombres y 34 mujeres, media de edad de la muestra: 58+10 años. El 22,4 % con DC (puntuación en ECAS < 73) 47,4% hombres y 52,6 % mujeres, edad media: 67+8 años. Tiempo desde el inicio de síntomas: 15,65+8 meses en el total y 15,52+9 en el grupo con DC. Inicio bulbar: 34,1 % frente a espinal: 62,4 %. En el grupo con DC: 42,1 % bulbares y 52,6 % espinales. Puntuación estado funcional ALSFRS-R: 37/48 para muestra total, similar al grupo de DC (37/48). Los dominios más afectados fueron: lenguaje, fluidez y memoria. Se encuentran alteraciones conductuales asociadas. En la muestra total, las más frecuentes fueron: Apatía y falta de empatía mientras que en el grupo con DC se añaden a las anteriores: desinhibición y conductas perseverativas. De la muestra total, 19 sujetos (22,4 %) presentan DC y 12 sujetos (14,1 %) presentan síntomas comportamentales. Únicamente cinco pacientes (5,88 %) presentan ambas alteraciones. Entre la distribución de pacientes con daño cognitivo y síntomas comportamentales se encuentran tres pacientes (3,5 %) que cumplían criterios de Demencia fronto-temporal según criterios de Neary y Raskovsky.

### **Conclusiones**

De la muestra total, el 22,4% de los pacientes presenta deterioro cognitivo siendo más prevalente en las mujeres y en los de inicio bulbar. La muestra de pacientes con DC, presentan afectación sobre todo del dominio lenguaje, fluidez y memoria de trabajo.

### **Referencia**

Salas Campos, T.; Rodríguez Castillo, V.; Marín Esteban, S.; Chaverri Rada, D.; Hernández Barral, M, Rodríguez Santos, F.  
Estudio financiado parcialmente por FUNDELA



## LA EDICIÓN DEL GENOMA IN VIVO MEJORA LA FUNCIÓN MOTORA Y EXTIENDE LA SUPERVIVENCIA EN UN MODELO DE RATONES CON ELA

En el modelo de ratones transgénicos para SOD1 mediante la técnica CRISPR-Cas9 que permite modificar el genoma, se ha conseguido reducir la proteína SOD1 en más de 2,5 veces en la médula espinal lumbar y torácica, mejorando la función motora y reduciendo la atrofia muscular. Y lo que resulta fundamental, los ratones con ELA tratados mediante la edición del genoma con intermediación de CRISPR tenían ~50% más motoneuronas en la etapa final y mostraban un retraso de ~37% en la aparición de la enfermedad y un incremento de ~25% en la tasa de supervivencia en comparación con los ratones del grupo de control. Por tanto, este estudio demuestra el potencial que tiene CRISPR-Cas9 en el tratamiento de formas de ELA y de otros trastornos del sistema nervioso central vinculados al SOD1 causados por mutaciones autosómicas dominantes.

### Referencia:

*In vivo genome editing improves motor function and extends survival in a mouse model of ALS*

Thomas Gaj1,\*, David S. Ojala2, Freja K. Ekman3, Leah C. Byrne4,†, Prajit Limsirichai5 and David V. Schaffer1,2,4,‡

*Science Advances* 20 Dec 2017: Vol. 3, no. 12, eaar3952.

DOI: 10.1126/sciadv.aar3952

<http://advances.sciencemag.org/content/3/12/eaar3952>

## TECLEAR CON LA PUPILA: ASÍ AYUDA LA TECNOLOGÍA A COMUNICARSE A PACIENTES DE ELA

Una de las más dolorosas limitaciones que sufren quienes padecen enfermedades neuromusculares es que, a medida que se va perdiendo la capacidad de movimiento, desaparece también con ella la posibilidad de comunicarse con quienes les rodean. Por ejemplo, los pacientes de ELA (la más conocida de este tipo de enfermedades por padecerla el físico británico Stephen Hawking) no ven afectados en ningún momento de su enfermedad sus órganos sensoriales ni sus facultades intelectuales y, sin embargo, pueden llegar a sentirse aislados del mundo. Porque, aun pudiendo recibir e interpretar todos los estímulos, hasta hace poco estaban muy limitados en su capacidad para dar respuestas y hacerse comprender. En especial en lo referente al lenguaje oral, el más habitual.

Las nuevas tecnologías están sirviendo de gran ayuda a muchas de estas personas. De sobra es conocida la voz metálica y sintetizada de Stephen Hawking. Se ha escuchado en conferencias, entrevistas e incluso spots publicitarios. Su imagen pública es inseparable de su sofisticado sistema de comunicación, que incorpora un ordenador y un

monitor a su silla de ruedas. Pero incluso un sistema tan avanzado tiene la desventaja de resultar demasiado aparatoso por su tamaño. Por eso cuando Ivo Vieira, ingeniero portugués, recibió la noticia de que su padre había sido diagnosticado con ELA, se dispuso a intentar ayudarlo con los conocimientos tecnológicos que había acumulado durante sus 16 años de experiencia en el sector aeroespacial. "Después del impacto de la noticia, declaró Vieira en una entrevista, quise transformar este trágico suceso en algo que tuviera sentido, en algo bueno. Por eso me comprometí con la idea de cambiar las vidas de miles de personas en todo el mundo. Tenemos el conocimiento. Tenemos la experiencia. Y tenemos la motivación para hacerlo".

Ese compromiso tomó forma con EyeSpeak, unas gafas diseñadas específicamente para personas con dificultades de comunicación por problemas motores. El sistema consiste en unas gafas de realidad aumentada que proyectan un teclado virtual en el campo de visión de quien las utiliza, mientras una microcámara enfocada a la pupila del usuario identifica la tecla que está mirando. Cuando ha terminado de escribir la palabra o la frase que desea, pulsa la tecla "Hablar" y un pequeño altavoz reproduce lo que ha escrito. Vieira cree que su idea ofrece grandes ventajas respecto a los sistemas actuales: en primer lugar, no necesita estar conectado a un ordenador, por lo que es más portable; y en segundo si el usuario cambia de posición no requiere una nueva calibración. Dicho en pocas palabras, se trata de un sistema auténticamente móvil.

Vieira cree que dispositivos como el suyo aportan avances que harán que cambie radicalmente la forma que tenemos de comunicarnos dentro de muy poco y vaticina: "los smartphones que utilizamos ahora mismo desaparecerán dentro cinco o diez años".

### Referencia:

*EL PAÍS: CIENCIA, COMUNICACIÓN, MEDICINA, TECNOLOGÍA*

Edición: Azahara Mígel | Mikel Agirrezabalaga

Texto: José L. Álvarez Cedena

16-01-2018

<https://one.elpais.com/teclear-con-la-pupila-asi-ayuda-la-tecnologia-a-comunicarse-a-pacientes-de-ela/>