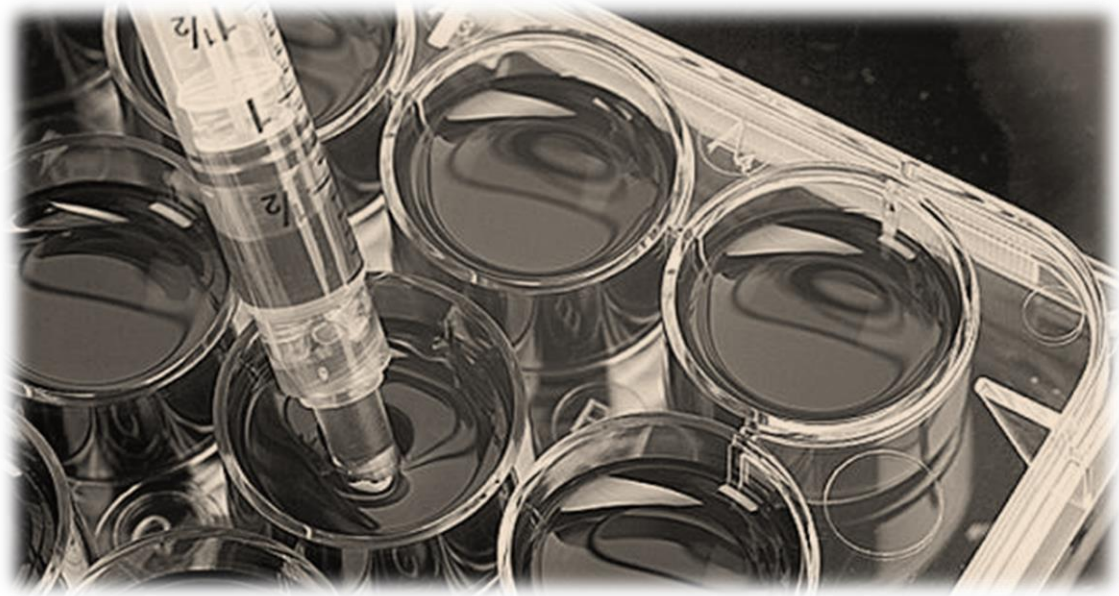


# ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

---



La [esclerosis lateral amiotrófica](#) es una enfermedad neurodegenerativa que da lugar a la pérdida progresiva e irreversible de la musculatura voluntaria, de la que dependen funciones tan básicas como la masticación, deambulaci3n, respiraci3n, degluci3n y dicit3n. Estos, y otros sntomas, son resultado de la p3rdida de inervaci3n de las neuronas motoras sobre la musculatura esquel3tica. Falta de estmulo que los mantenga activos, los m3sculos experimentan una debilidad progresiva hasta que el enfermo es incapaz de hablar, masticar y deglutir, caminar, e incluso respirar sin ayuda mec3nica.

La *esclerosis lateral amiotrófica*, m3s conocida por su acr3nimo ELA (ALS, en ingl3s - *Amiotrophic Lateral Sclerosis* -) adquiri3 entidad nosol3gica en el a3o 1869 tras su descripci3n por el neur3logo franc3s *Jean Martin Charcot* (1825-1893). La enfermedad suele debutar entre la cuarta y s3ptima d3cada de vida, si bien se presentan casos fuera de ese rango de edad. En el mundo anglosaj3n tambi3n se le conoce como «[enfermedad de Lou Gehrig](#)» <sup>(1)</sup> en referencia al famoso jugador de b3isbol norteamericano.

La incidencia de la enfermedad en Espa3a, seg3n la [Asociaci3n Espa3ola de la ELA](#) es de algo m3s de 2.800 personas, si bien estimaciones m3s fiables sit3an su

incidencia en aproximadamente 4.000 personas, dado que no todos los centros hospitalarios han aportado información a la *encuesta revELA*.

En Estados Unidos, según el CDC ([Centers for Disease Control and Prevention](#)) el número de casos es de aproximadamente 15.000, cifra que muchos expertos creen que habría que duplicar para una estimación más realista. Se sigue catalogando como una *enfermedad rara*, más en razón de su corta expectativa vital tras el diagnóstico, que por el número de afectados. La *esclerosis lateral amiotrófica* es mucho más común de lo figura en las estadísticas publicadas.

A lo largo de la vida la probabilidad de desarrollar *esclerosis lateral amiotrófica* es 1/400, similar al de la [esclerosis múltiple](#), otra enfermedad neurodegenerativa.

La supervivencia de los pacientes con *esclerosis lateral amiotrófica* tras el diagnóstico varía entre 3 y 5 años; apenas un 10% de los pacientes sobreviven más de una década tras el diagnóstico inicial. Hay, no obstante, algunas excepciones. Tal vez el más conocido es el astrofísico [Stephen Hawking](#) quien contrajo la enfermedad a la edad de 21 años, hace casi medio siglo. Cuando se redacta este artículo (diciembre 2017) continúa con vida.

De manera inexplicable la enfermedad ha afectado especialmente a tres grupos de personas: [jugadores de fútbol italiano](#) <sup>(2)</sup> veteranos de la [Primera Guerra del Golfo](#) (3) (tras la invasión de Kuwait por Iraq en agosto de 1991), y habitantes de la isla de Guam, hoy territorio ultramarino norteamericano, y antes de 1898 parte de la colonia española de Filipinas.

Los síntomas iniciales de la «esclerosis lateral amiotrófica» suelen ser sutiles e indefinidos, achacándose a situaciones triviales, tales como exceso de trabajo, falta de sueño, estrés o una dieta pobre. Sin embargo, la destrucción de las neuronas motoras se inicia mucho antes de que se haga evidente la sintomatología clínica inequívoca. Dado que el cerebro tiene muchas estructuras redundantes, casi la tercera parte de las neuronas motoras se han destruido cuando se hace manifiesta la pérdida de masa muscular.

Los signos iniciales dependen de los grupos de neuronas motoras que se afectan primero. En aproximadamente el 70% de los enfermos los primeros síntomas son debilidad en piernas y brazos. Son frecuentes los tropiezos, la inestabilidad,

rigidez, dificultad en la deambulaci3n, abrir una jarra o girar una llave. En aproximadamente el 25% de los casos los primeros m3sculos afectados son los faciales, bucales y de la garganta. La expresi3n cl3nica es la dificultad de degluci3n y disartria. En el 5% de los enfermos, los m3sculos del tronco son los primeros involucrados. Con independencia de donde se observen los signos y s3ntomas iniciales, muy pronto todos los movimientos voluntarios se ven afectados.

Los pacientes mantienen el control de las funciones vesicales e intestinales, junto con los movimientos oculares, hasta estadios muy avanzados de la enfermedad.

Los nervios sensoriales y auton3micos conservan su funcionalidad, de tal manera que los pacientes pueden o3r, ver, oler y gustar. Sin embargo, sus dificultades de degluci3n pueden causarles trastornos de aspiraci3n al no poder tragar su propia saliva, y terminan precisando la implantaci3n de sondas nasog3stricas para recibir alimentaci3n enteral.

La *esclerosis lateral amiotr3fica* «atrapa» a quien la padece en un cuerpo incapaz de responder a sus est3mulos.

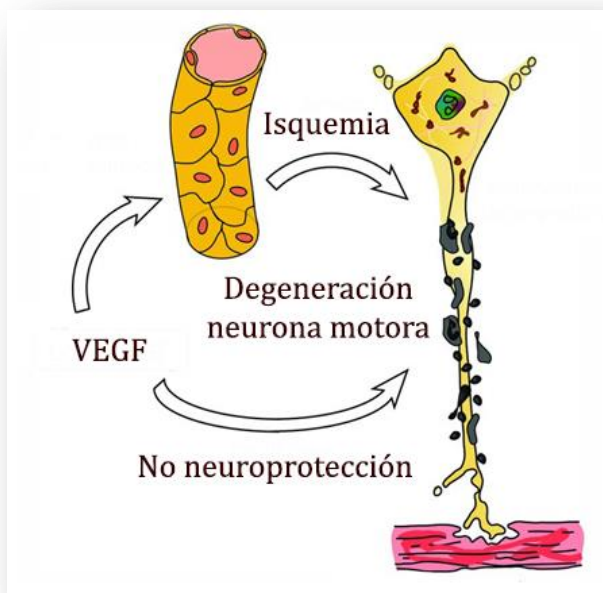
M3s de la mitad de los enfermos mantienen su competencia mental, convirti3ndose en testigos de su declive f3sico. No obstante, entre un 10% y un 15% desarrollan demencia frontal – temporal. En estas circunstancias los pacientes se comportan retra3dos, ap3ticos, desinhibidos, distra3dos y con ecolalia, estereotipia gestual y ecopraxia.

Solo en un porcentaje muy peque1o, alrededor del 5%, subyacen causas gen3ticas; en el resto, la gran mayor3a, se desconoce el desencadenante de la enfermedad.

- Un estudio publicado en *JAMA Neurology* <sup>(4)</sup> realizado por investigadores del *Methodist Neurological Institute*, en *Houston*, Texas, hall3 que la disminuci3n de la inflamaci3n mediante la modificaci3n de determinadas c3lulas inmunes, parece retrasar la progresi3n de la enfermedad en sus estadios iniciales.
- Un segundo <sup>(5)</sup> estudio realizado en ratones y *Drosophila melanogaster* («mosca del vinagre» o «mosca de la fruta») por investigadores de la Facultad de Medicina de la universidad de *Stanford* descubrieron que la supresi3n de una prote3na denominada *ataxina-2* aumenta la resistencia

frente a la *esclerosis lateral amiotrófica*. Una curiosa observación llevada a cabo por *Lindsay Becker* mostró que la remoción completa de *ataxina-2* permitía a los ratones vivir cientos y cientos de días en lugar de lo habitual en estos animales, alrededor de 1 mes.

- Otra tercera línea de investigación <sup>(6)</sup> llevada a cabo en la Facultad de Medicina de la universidad de *Harvard* mostró que la administración de una sustancia denominada *necrostatin-1* restauraba la vaina de mielina que se había dañado experimentalmente mediante la enzima RIPK1.
- Un grupo de investigadores encabezado por *Jeffrey Milbrandt*, profesor de Genética en la universidad de *Washington*, en San Luis, ha modificado genéticamente ratones que sintetizan cantidades anormalmente elevadas de NAD (acrónimo de *Nicotinamida Adenina Di-nucleótido*). A través de un mecanismo desconocido, las concentraciones elevadas de NAD protegen a las neuronas motoras. Se indagan potenciales moléculas que potencien o dinamicen esta ruta metabólica. No solo resultarían potencialmente útiles para la *esclerosis lateral amiotrófica*, sino para muchas otras enfermedades neurodegenerativas. <sup>(7)</sup>.



- Otro grupo de investigación de la universidad católica de *Lovaina* (Bélgica), dirigido por *Peter Carmeliet*, han conseguido ratones transgénicos incapaces de sintetizar el «Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular» (VEGF, de *Vascular Endothelial Growth Factor*). Esta proteína es fundamental en la

angiogénesis. De modo imprevisto, los ratones que no sintetizaban VEGF desarrollaron un trastorno de las neuronas motoras. Con la colaboración de la empresa *Oxford Biomedica* se intentó administrar VEGF usando virus

como vectores para sortear la barrera hemática cerebral. Las terminales sinápticas de las neuronas motoras captaron el virus, liberándose el VEGF en suficiente cantidad para retrasar la aparición y frenar la progresión de la patología <sup>(8)</sup> neurodegenerativa en los muridos. Diversos experimentos en humanos con *esclerosis lateral amiotrófica* han evidenciado niveles de VEGF excepcionalmente bajos. En la actualidad, el grupo de trabajo dirigido por *Peter Carmeliet* trabaja con la compañía farmacéutica sueca *NeuroNova* para desarrollar ensayos clínicos con esta proteína.

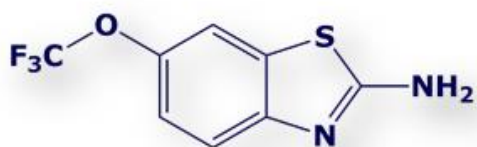
- La proteína IGF-1, acrónimo de *Insulin Growth Factor tipo 1* («Factor de Crecimiento Insulínico») protege la integridad nerviosa. Sus acciones son muy notorias tanto en las neuronas motoras en cultivo celular, como en modelos experimentales animales <sup>(9)</sup>. Un grupo de investigación del Instituto *Salk* (creado por [Jonas Salk, descubridor de la vacuna inyectable contra la polio](#)), en San Diego, California, Estados Unidos, han logrado inyectar IGF-1 vehiculizado en virus modificados, a ratones portadores de la mutación de la enzima «superóxido-dismutasa» que habían desarrollado un cuadro clínico similar a la *esclerosis lateral amiotrófica* humana. Este tratamiento experimental aumentó la esperanza de vida de estos ratones en un 30% aproximadamente. Se ha concluido un ensayo clínico con IGF-1 <sup>(9)</sup>. Se sabe que el ejercicio físico moderado no violento incrementa los niveles de IGF-1. Cabe prever que la asociación de ejercicio físico y administración exógena de IGF-1 tenga un efecto aditivo o sinérgico.
- La [terapia con células madre](#) <sup>(10)</sup> representa una prometedora línea de investigación. Algunos experimentos indican que el injerto de «células madre» no solo podría suplir las neuronas dañadas, sino frenar la degeneración de aquellas que mantienen algún grado de funcionalidad.
- La técnica del «ARN de interferencia» <sup>(11)</sup> también es esperanzadora. Experimentos realizados por *Aebischer* y *Arrouz*, de *Oxford Biomedica*, han demostrado que la tecnología del «ARN de interferencia» podría frenar la progresión de la enfermedad en ratones con la mutación de la enzima «superóxido-dismutasa».

En la actualidad solo existen dos medicamentos aprobados en el tratamiento de la *esclerosis lateral amiotrófica*: *Riluzol* <sup>(12)</sup> (*Rilutek*®) y *Edavarone* (*Radicava*®) <sup>(13)</sup>; y

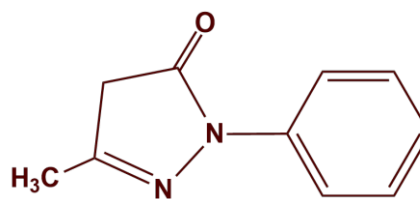
otros dos fármacos en fase de investigación preclínica: *Masitinib* <sup>(14)</sup> y *Tirasemtiv* <sup>(15)</sup>.

*Riluzol* contrarresta las elevadas concentraciones del neurotransmisor glutamato en el sistema nervioso.

*Edavarone*, un captador de radicales libres, ha de administrarse por infusión intravenosa en ciclos de 10 días cada 2 semanas. Su reciente [aprobación \(5 de mayo de 2017\)](#) por la *Food and Drug Administration* (FDA) norteamericana se sostiene en base a los resultados de un estudio de seis meses realizado en pacientes japoneses. *Edavarone* ha mostrado enlentecer la progresión de la enfermedad, pero no se conoce su efecto sobre la supervivencia. El coste anual de tratamiento en Estados Unidos es de \$145,000.

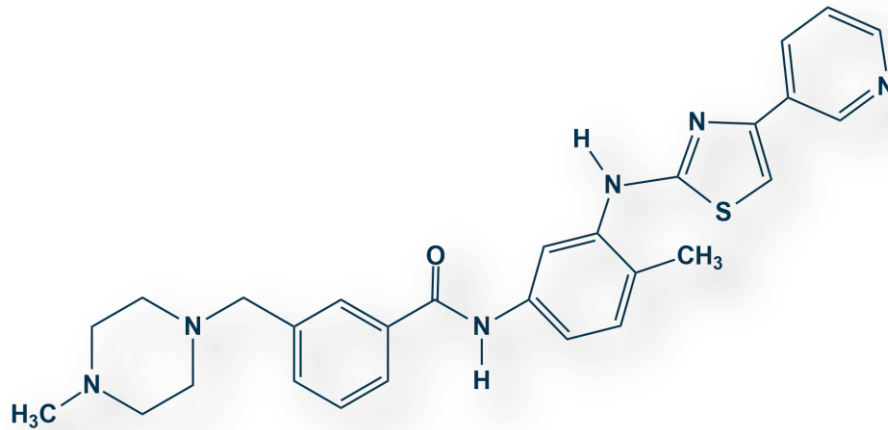


RILUZOL (RILUTEK®)  
6-(Trifluorometoxi)benzo[d]tiazol-2-amina



EDARAVONE  
Sinonimia: Norfenazona  
3-Metil-1-fenil-1H-pirazol-5(4H)-ona

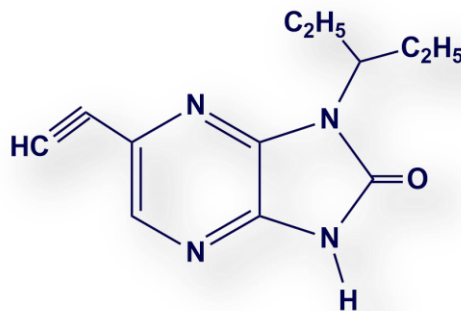
*Masitinib* es un «inhibidor de la [enzima tirosina-quinasa](#)». Se halla en estudio, no solo para la *esclerosis lateral amiotrófica*, sino para diversos procesos neoplásicos (tumores del tejido *estromal* gastrointestinal, pancreático; así como contra el mieloma múltiple; y en diversas enfermedades autoinmunes con importante componente inflamatorio, tales como asma, *mastocitosis* y artritis reumatoide. [*Mastocitosis*: término genérico para un signo común a un conjunto de enfermedades, caracterizado por la acumulación de mastocitos, una estirpe de células inmunitarias. Por su aspecto hinchado en el examen microscópico, *Paul Ehrlich* las denominó inicialmente como «células cebadas», hoy día mastocitos, derivada de la palabra alemana *mast*, que significa pienso].



MASITINIB

N-(4-metil-3-((piridin-3-il)-4.5-tiazol.2-il)amino)fenil)-3-((4-metilpiperacin-1-il)metil)benzamida

*Tirasemtiv* (CK-2017357) <sup>(15)</sup>, desarrollado por la empresa *Cytokinetics*, de South San Francisco, California, Estados Unidos, actúa amplificando la debilitada señal nerviosa que llega desde la dañada neurona motora al músculo.



TIRASEMTIV (CK-2017357)

6-Etínil-1-(pentan-3-il)-1H-imidazol[4,5-b]piracin-2(3H)-ona

*Richard K. Olney* <sup>(16)</sup> fue un investigador pionero de la «esclerosis lateral amiotrófica» a la que dedicó gran parte de su vida, falleciendo por la misma enfermedad, el 27 de enero de 2012 a los 64 años de edad. Durante su última etapa profesional dirigió la *ALS Treatment and Research Center*, adscrito a la universidad de California, Estados Unidos. Su propio caso es paradigmático de lo que sucede a muchos pacientes. Su primer síntoma fue rigidez de la pierna derecha, seguida por pérdida de coordinación. Se le diagnosticó hernia de disco, sometiéndose a cirugía

correctora. Sin embargo, la sintomatología progresó. En mayo de 2005, un año después de debutar la enfermedad, observó rigidez y torpeza motora en su brazo derecho. Cuando se confirmó el diagnóstico, lejos de buscar el retiro y la tranquilidad, publicitó su enfermedad a fin de atraer fondos para la investigación en el Instituto que había dirigido.

En los estadios finales de su enfermedad, ayudado por su hijo, dirigió un trabajo para estudiar la respuesta nerviosa como factor predictivo de la evolución de la enfermedad. No pudo ver terminada su postrera investigación, concluida por su colega *Lomen-Hoerth*.

Su actitud, como la del astrofísico, todavía vivo, *Stephen Hawking*, y muchos otros, son maravillosos ejemplos de cómo afrontar esta terrible enfermedad.

#### Bibliografía:

- 1.- López Tricas, JM. Esclerosis lateral amiotrófica. Enfermedad de Lou Gehrig. <http://www.info-farmacia.com/historia/esclerosis-lateral-amiotrofica-enfermedad-de-lou-gehrig>. En: [www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com). Consultado: diciembre 2017.
- 2.- López Tricas, JM. Esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y práctica deportiva. <http://www.info-farmacia.com/actualidad/desarrollo-y-conciencia-social/esclerosis-lateral-amiotrofica-ela-y-practica-depor>. En [www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com). Consultado: diciembre 2017.
- 3.- López Tricas, JM. ¿Recuerdan la Primera Guerra del Golfo, en 1991? <http://www.info-farmacia.com/historia/-recuerdan-la-primera-guerra-del-golfo-en-1991>. En: [www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com). Consultado: diciembre 1991.
- 4.- Urbánek, K., Jansa R. Amyotrophic Lateral Sclerosis, Abnormal Cellular Inflammatory Response. *Arch Neurol* 1974; **30**(2): 186-7.
- 5.- Fittschen M., *et al*. Genetic ablation of ataxin-2 increases several global translation factors in their transcript abundance but decreases translation rate. *Neurogenetics* 2015; **16**(3): 181-192.
- 6.- Yasushi I., *et al*. R1PK1 mediates axonal degeneration by promoting inflammation and necroptosis in ALS. *Science* 2016; **353**(6299): 603-608.
- 7.- Sasaki Y., *et al*. NMNAT1 inhibits axón degeneration via blockade of SARM1-mediated NAD<sup>+</sup> depletion. *Elife* 2016; published online Oct. 13 doi: 10.7554.



- 8.- Storkebaum E., Carmeliet P. VEGF: a critical player in neurodegeneration. *J. Clin. Invest.* 2004; **113**(1): 14-18.
- 9.- Anonymous. Insulina-like Growth Factor-1 in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Trial. In: [www.ClinicalTrials.gov](http://www.ClinicalTrials.gov). Consultado: diciembre 2017.
- 10.- López Tricas, JM. Stem Cell Therapy, Science or Business? <http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/revisiones-farmaceuticas/stem-cell-therapy-science-or-business>. En: [www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com). Consultado: diciembre 2017.
- 11.- López Tricas, JM. Las posibilidades terapéuticas del ARN de interferencia. *Farmacia Hospitalaria*. 2012; **36**(3): 115-117.
- 12.- Corcia P. Meininger V. Management of amyotrophic lateral sclerosis. *Drugs* 2008; **68**: 1037-48.
- 13.- Watanabe T., *et al.* The novel antioxidant edavarone: from bench to bedside. *Cardiovasc Ther* 2008; **26**: 101-14.
- 14.- Burns T.M., *et al.* Unintended effect of the orphan drug on the potential cost of 3,4-diaminopyridine. *Muscle Nerve* 2016; **53**(2): 165-8.
- 15.- López Tricas, JM. Obituario de *Richard Knox Olney*. <http://www.info-farmacia.com/ultimas-publicaciones/richardknoxolneyobituario>. En: [www.info-farmacia.com](http://www.info-farmacia.com). Consultado: diciembre 2017.

Zaragoza a 15 de diciembre de 2017

López Tricas, J.M.  
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria  
Farmacia Las Fuentes  
Zaragoza