

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA**



**Nuevos tratamientos para enfermedades incurables: descripción de los primeros pacientes con ELA por mutación SOD1 tratados con tofersen en el Hospital General Universitario Dr. Balmis**

**AUTOR:** YU ZHANG, DONGHAO  
**TUTOR:** PÉREZ SEMPERE, ÁNGEL CONSTANTINO  
**COTUTOR:** DIAZ MARIN, CARMEN  
**DTO Y ÁREA:** NEUROLOGÍA, MEDICINA CLÍNICA  
**CURSO ACADÉMICO:** 2023-2024  
**CONVOCATORIA:** SEPTIEMBRE



A mis padres que sin su apoyo incondicional seguramente ahora mismo estaría trabajando como ingeniero químico en alguna empresa y preguntándome cómo habría sido mi vida si hubiese decidido estudiar medicina. Os estaré eternamente agradecido por animarme y apoyarme para alcanzar mi sueño.

## ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	6
1.1	FISIOPATOLOGÍA	6
1.2	CLÍNICA	8
1.3	DIAGNÓSTICO	9
1.4	TRATAMIENTO	10
1.5	OLIGONUCLEÓTIDOS ANTISENTIDO	10
2.	OBJETIVO PRINCIPAL	11
2.1	OBJETIVOS SECUNDARIOS	11
3.	MATERIAL Y MÉTODOS	11
3.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	12
3.2	POBLACIÓN A ESTUDIO	12
3.3	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	12
3.4	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	13
3.5	VARIABLES A ESTUDIO	13
3.6	SELECCIÓN DE PACIENTES	13
4.	SEGURIDAD Y EFICACIA DE TOFERSEN	13
5.	RESULTADOS	15
6.	DISCUSIÓN	19
7.	LIMITACIONES	23
8.	CONCLUSIÓN	24
9.	BIBLIOGRAFÍA	25
10.	ANEXOS	27

### **TABLA DE ABREVIATURAS**

<b>ELA</b>	Esclerosis lateral amiotrófica	<b>NfL</b>	Neurofilamentos de cadena ligera
<b>ELAf</b>	ELA familiar	<b>NfP</b>	Neurofilamentos de cadena pesada
<b>ELAg</b>	ELA genética	<b>MMSS</b>	Miembros superiores
<b>MNS</b>	Motoneurona superior	<b>MMII</b>	Miembros inferiores
<b>MNI</b>	Motoneurona inferior	<b>MII</b>	Miembro inferior izquierdo
<b>SOD1</b>	Superóxido dismutasa 1	<b>MID</b>	Miembro inferior derecho
<b>ALSFRS-R</b>	Escala revisada de valoración funcional de la esclerosis lateral amiotrófica	<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquídeo



## RESUMEN

**Introducción:** La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa, caracterizada por el daño, pérdida de función y destrucción de las motoneuronas. El mecanismo patológico de la enfermedad no se conoce con exactitud y solamente el 10% de los casos tienen un origen familiar, dentro de los cuales se han identificado relaciones con algunos genes como el gen C21Orf2 y el gen superóxido dismutasa 1 (SOD1), que son los responsables de la mayoría de los casos de ELA familiar. Dentro de las nuevas terapias que han surgido en los últimos años, tofersen, es un fármaco que ha mostrado resultados prometedores para el tratamiento de ELA genética SOD1.

**Métodos:** Este estudio se basa en las bases de datos del estudio GenELA24, desarrollado por el servicio de Neurología en el Hospital General Universitario Dr. Balmis. Se han seleccionado los pacientes con ELA asociada a mutaciones del gen SOD1 en tratamiento con tofersen. Se analizarán las características clínicas y la respuesta al tratamiento con tofersen.

**Resultados:** Se registraron 4 participantes con ELA por mutación SOD1 tratados con tofersen. Todos ellos presentaron el fenotipo medular de la enfermedad con inicio de los síntomas en los miembros inferiores. El tiempo medio del tratamiento ha sido de  $11 \pm 3$  meses. En 3 de ellos ha habido un descenso de la concentración de neurofilamentos de cadena ligera (NfL). La puntuación en la ALSFRS-R se ha mantenido estable en 3 de los 4 pacientes durante el tratamiento. No se registraron efectos adversos graves.

**Conclusión:** La detección de nuevas mutaciones genéticas asociadas a la ELA puede ayudar a reducir los tiempos diagnósticos y a elaborar nuevos tratamientos como tofersen, que supone una nueva esperanza para los pacientes con ELA genética SOD1.

**Palabras clave:** Esclerosis lateral amiotrófica, ELA genética, ELA familiar, ELA SOD1, tofersen, neurofilamentos, ALSFRS-R.

## **ABSTRACT**

**Introducción:** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease characterized by damage, loss of function, and destruction of motor neurons. The pathological mechanism of the disease is not precisely known, and only 10% of cases have a familial origin. Among these familial cases, relationships with certain genes, such as the C21Orf2 gene and the superoxide dismutase 1 (SOD1) gene, have been identified, which are responsible for most cases of familial ALS. Among the new therapies that have emerged in recent years, tofersen is a drug that has shown promising results for the treatment of SOD1 genetic ALS.

**Methods:** This study is based on the GenELA24 database, developed by the Neurology Department at the Hospital General Universitario Dr. Balmis. Patients with ALS associated with SOD1 gene mutations undergoing treatment with tofersen have been selected. The study will analyze clinical characteristics and response to tofersen treatment.

**Results:** Four participants with ALS due to the SOD1 mutation were treated with tofersen. All of them exhibited the spinal phenotype of the disease, with symptom onset in the lower limbs. The average duration of treatment was  $11 \pm 3$  months. In three of these participants, a decrease in the concentration of neurofilament light chain (NfL) was observed. The ALSFRS-R score remained stable in three of the four patients during the treatment. No serious adverse effects were recorded.

**Conclusion:** The detection of new genetic mutations associated with ALS can help reduce diagnostic times and develop new treatments such as tofersen, which represents a new hope for patients with SOD1 genetic ALS.

**Keywords:** Amyotrophic lateral sclerosis, genetic ALS, familial ALS, SOD1, tofersen, neurofilament, ALSFRS-R.

# 1. INTRODUCCIÓN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es un síndrome neurodegenerativo heterogéneo caracterizado por la degradación, pérdida de función y posterior muerte de las motoneuronas superiores (MNS), localizadas en el córtex, como de las motoneuronas inferiores (MNI), presentes en la médula (1).

Jean-Marie Charcot fue el primero en describir las características clínico-patológicas de la ELA de una forma similar a la que conocemos hoy en día (2) y fue además la persona que nombró a la enfermedad como "*Esclerosis Lateral Amiotrófica*".

La incidencia global de la enfermedad se encuentra en torno a 0,6-3,8 casos por cada 100.000 personas/año (3). En Europa esta incidencia es más alta siendo de 2,1-3,8 por 100.000 personas/año (3). La incidencia conjunta en las regiones de la Comunidad Valenciana y Catalunya fue de 1,35-1,75 casos por cada 100.000 personas/año (4).

La prevalencia global de la enfermedad fue de entre 4,1-8,4 por cada 100.000 personas (3), mientras que en la Comunidad Valenciana se estimó entre 3,99-6,33 casos por cada 100.000 personas (4).

La gran mayoría de los pacientes tienen una supervivencia de entre 2 a 5 años tras el diagnóstico de la enfermedad (1,3). Supervivencia de los pacientes es de 3 a 5 años en la mayoría de los casos (1), siendo la principal causa de mortalidad el fallo respiratorio.

## 1.1 FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la enfermedad no está del todo descrita, el punto común es la degeneración de las MNS en córtex y las MNS en la médula (1). Existen múltiples teorías intentando explicar la causa de la ELA esporádica (ELAE), si bien se atribuye la aparición de

la enfermedad a una relación entre factores genéticos y ambientales (1), en la mayoría de los casos de ELAe aparece una alteración en la proteína TDP-43 (5).

La ELA genética (ELAg) o familiar solamente supone el 5-10% de los casos de ELA (1,5,6). El proceso fisiopatológico no está completamente determinado, a pesar de esto, se han identificado numerosas mutaciones genéticas que podrían aumentar el riesgo de desarrollar la enfermedad (6,7), relacionándose algunas de estas, como la expansión del gen C21Orf2 y las alteraciones en la proteína TDP-43 (7,8), con el desarrollo de demencia frontotemporal (7,8). Las mutaciones más frecuentes encontradas dentro de este grupo se relacionan con el gen C21Orf2 (40-50%) y el gen SOD1 (20-25%) (7,9).

La relación entre la mutación del gen SOD1 y el desarrollo de ELAg fue descrita en 1993 (9). La enzima superóxido dismutasa (SOD) forma parte de un grupo de enzimas (SOD1, SOD2 y SOD3) que se encargan de catalizar la dismutación de superóxido en oxígeno y peróxido de hidrógeno (10,11), recientemente se han descubiertos nuevos procesos relacionados con este gen, incluyendo la activación de la transcripción de genes nucleares o como proteínas de unión al ARN (11). Las mutaciones en el gen SOD1 tienen como consecuencia inestabilidad y mal plegamiento de la proteína SOD1 formando un producto neurotóxico (11).

Actualmente se han identificado más de 185 mutaciones en el gen SOD1 (12), solamente algunas de ellas presentan un fenotipo clínico definido, edad de inicio, supervivencia y/o lugar de inicio, siendo algunas de estas mutaciones en el gen SOD1 D90A y H46R, con un inicio en miembros inferiores o D90A y L144S, con un progreso lento de la enfermedad (12).

## 1.2 CLÍNICA

El sello característico de la enfermedad consiste en una debilidad focal asimétrica en un grupo muscular, progresiva, acompañada de atrofia muscular, fasciculaciones, calambres musculares y movimientos lentos con rigidez muscular (1,6,13).

La forma más común de la enfermedad comienza con debilidad en alguna de las extremidades, denominada ELA espinal o medular (1,13). El comienzo en las extremidades superiores es más frecuente que en las inferiores (13), la mano dominante suele ser la inicialmente afectada (64% de los casos), mientras que esta relación no existe en los miembros inferiores (14). Un hallazgo frecuente en estos pacientes fue el síndrome de la mano partida (15).

En la forma bulbar, mucho menos común que la forma espinal (3,4), comienza con una afectación del habla, la deglución y el manejo de la saliva (13). La afectación de los músculos axiales se da con el progreso de la enfermedad, dando lugar a problemas con la postura o incapacidad de mantener la cabeza erguida (13).

En la forma típica de la enfermedad se espera que en el examen neurológico exista una combinación de síntomas que representen tanto la afectación de las MNS (hiperreflexia, aumento del tono muscular y lentitud en el movimiento), como de las MNI (debilidad, atrofia, fasciculaciones y descenso del tono muscular) (16).

A pesar de que la mayoría de los pacientes pueden introducirse en uno de los dos tipos anteriores, recientemente la idea de considerar la ELA como un síndrome heterogéneo está aumentando, proponiéndose nuevas formas de clasificación basándose en el tipo y localización de los síntomas iniciales de la enfermedad (17).

## 1.3 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la ELA suele ser tardío, con una demora de entre 9-24 meses desde el inicio de los síntomas dependiendo del estudio (3,13,18), seguramente debido a la inespecificidad de los síntomas iniciales que obligan a descartar otras patologías presentes en el diagnóstico diferencial temprano. Aunque una vez instaurada la enfermedad, la afectación de las MNS y MNI nos puede orientar hacia la patología en cuestión, el diagnóstico consiste en descartar otras enfermedades neuromusculares.

El diagnóstico de la ELA se basa en 3 pilares fundamentales (13):

- Síntomas de deterioro funcional en una determinada zona del cuerpo.
- Presencia de manifestaciones de afectación de MNS y MNI en una o más áreas anatómicas segmentarias.
- Progresión del deterioro funcional.

La electromiografía es un estudio básico en el diagnóstico de la ELA que nos puede servir tanto para identificar enfermedades que imitan a la ELA como para demostrar la pérdida de unidades motoras (13). Inicialmente se utilizaron los criterios diagnósticos de El Escorial donde se identifican 4 regiones anatómicas a estudio: bulbar, cervical, torácica y lumbar para realizar la estratificación de la enfermedad (16), aunque a partir de 2008 se introdujeron los criterios Awaji-Shima, que son más precisos para el diagnóstico temprano de ELA bulbar (13).

La acumulación de neurofilamentos puede ser un biomarcador valioso tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de la enfermedad (19,20), teniendo un mejor rendimiento diagnóstico los NfP (20). La presencia de concentraciones elevadas de neurofilamentos es observada en pacientes con un deterioro más rápido de la ALSFRS-R

(19,21). También resultan útiles para discernir entre enfermedades de la motoneurona y sus imitadoras (22).

Por último, se están elaborando nuevas guías de manejo clínico en las que se propone el uso de pruebas genéticas para los 5 genes que más se relacionan con ELAg (C9Orf72, SOD1, TDP-43, FUS, TBK-1) si el paciente presenta historia familiar positiva (23).

## 1.4 TRATAMIENTO

Actualmente, riluzol es el único fármaco aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (AEM), siendo un derivado de benzotiazol que bloquea la neurotransmisión glutamatérgica del sistema nervioso central, causando cierto efecto neuroprotector y pudiendo extender la supervivencia de los pacientes entre 2-3 meses (24). En otros países, como en Estados Unidos, esta lista es más extensa, incluyendo distintas formulaciones de riluzol, edavarona y recientemente tofersen.

## 1.5 OLIGONUCLEÓTIDOS ANTISENTIDO

Los oligonucleótidos antisentido (OSA) se han empezado a desarrollar recientemente para tratar patologías en las que no se conoce muy bien su mecanismo patológico, actuando directamente sobre el ARN mensajero (ARNm) y evitando la producción de la proteína aberrante (25).

Además, presenta características farmacológicas favorables como una amplia distribución en el sistema nervioso central si se administran de forma intratecal, tienen una vida media larga en comparación con los ARN de interferencia, lo que se traduce en una potencia mayor a menores dosis terapéuticas y se administran sin necesidad de partículas transportadoras. (25).

Dentro de este nuevo grupo de fármacos, se encuentra tofersen, que fue aprobado recientemente por la FDA al mostrar resultados prometedores durante los ensayos clínicos. En mayo de 2024, la EMA (Agencia Europea del medicamento), aprobó el uso de tofersen (Qalsody<sup>®</sup>, Pfizer) para los pacientes con ELA por mutación del gen SOD1. En el momento actual, en nuestro país, el fármaco está pendiente de los acuerdos de financiación y del establecimiento de las condiciones de uso de este (elaboración del Informe de Posicionamiento Terapéutico). En España al igual que en otros países de la Unión Europea, se puede acceder al tratamiento a través del programa de Acceso Expandido que proporciona Pfizer, la empresa que produce el fármaco.

## 2. OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar las características clínicas y analíticas de los pacientes tratados con tofersen durante el proyecto Gen ELA24 en el HGUD.

### 2.1 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Comparar los resultados obtenidos con la bibliografía disponible en ese momento sobre el tratamiento con tofersen.

## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

El proyecto GenELA24 tiene como uno de sus objetivos la caracterización fenotípica de los pacientes con ELAg tratados en el HGUDB. Analizando las características clínicas asociadas a unas mutaciones concretas con el fin de mejorar el diagnóstico de los pacientes con ELA e identificar con mayor facilidad a los pacientes con ELAg.

Para la elaboración de este TFG, se han revisado pacientes registrados en la base de datos generada en el proyecto GenELA24 para identificar a aquellos que reciben tratamiento con tofersen.

### 3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional retrospectivo donde se recogieron datos clínicos y de exploraciones complementarias de los pacientes seleccionados a partir de la base de datos GenELA. Estos datos se habían introducido previamente a partir de las historias clínicas de los pacientes y de las visitas ordinarias en la consulta de Unidad Multidisciplinar de ELA del HGU Dr. Bálmis.

### 3.2 POBLACIÓN A ESTUDIO

Dentro del grupo de pacientes participantes en el proyecto GenELA24 se seleccionarán a aquellos pacientes que hayan recibido o estén recibiendo actualmente tratamiento con tofersen.

Los pacientes accedieron al tratamiento con tofersen mediante el programa “Global Early Access Program (EAP) to provide Tofersen to patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) associated with a mutation in the superoxide dismutase 1 (SOD1) gene” de Biogen®.

Mediante la solicitud a través de CLINIGEN (<https://www.clinigengroup.com/direct/es/>) y cumpliendo la normativa vigente para el acceso precoz a terapias de alto impacto.

### 3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Diagnóstico previo de ELA (según los criterios de El Escorial, Awaji o Gold Coast vigentes en la actualidad).
- Estar incluido en el estudio GenELA24.
- Recibir tratamiento con tofersen.

### 3.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Datos insuficientes en la base de datos generada en GenELA24.

### 3.5 VARIABLES A ESTUDIO

Las variables estudiadas se recogen en el ANEXO 1.

Se utilizó la ALSFRS-R para valorar los cambios en la funcionalidad de los pacientes sometidos a tratamiento, los ítems de la escala aparecen recogidos en el ANEXO 2.

### 3.6 SELECCIÓN DE PACIENTES

Los pacientes seleccionados fueron los que cumplieron con los criterios de inclusión, todos ellos habían firmado previamente el consentimiento informado para participar en el proyecto GenELA24 y ninguno de ellos revocó el consentimiento durante el estudio.

## 4. SEGURIDAD Y EFICACIA DE TOFERSEN

Los datos sobre los efectos adversos del fármaco en pacientes con ELA SOD1 proceden de un ensayo clínico de fase I-II doble ciego y aleatorizado (26). Se establecieron grupos dosis dependientes (20, 40, 60 o 100 mg) y los participantes eran asignados en una ratio 3:1 para recibir 5 dosis de tofersen o placebo, administradas de forma intratecal en un periodo de 12 semanas.

El número total de participantes fue de 50, de los cuales 38 recibieron el fármaco. Los efectos adversos más frecuentes en los 38 participantes que recibieron una o más dosis de tofersen fueron: dolor de cabeza (en 16 participantes), dolor asociado al procedimiento (en 16), síndrome post punción lumbar (en 13), y caídas (en 13). Cinco de los participantes que recibieron tofersen y dos de los que recibieron placebo tuvieron efectos adversos graves.

La eficacia y seguridad fue evaluada en un ensayo clínico de fase III con 108 participantes, distribuidos en una proporción de 2:1 para recibir 100 mg de tofersen o placebo durante 28 semanas, de los cuales, 72 recibieron tofersen. El análisis inicial se centró en un subgrupo de 60 pacientes con enfermedad de rápida progresión, donde se observaron reducciones en las concentraciones de proteína SOD1 y NfP en LCR, y de NfL en suero. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la escala ALSFRS-R entre los grupos de tofersen y placebo. Un análisis posterior reveló una estabilización clínica en pacientes con formas de la enfermedad más lentas.

En cuanto a los efectos adversos, los más comunes fueron dolor debido al procedimiento, dolor de cabeza, dolor de brazos o piernas, caídas y dolor de espalda. 7 de los participantes (4 de los cuales recibieron tofersen) tuvieron 8 efectos adversos severos, incluyendo mielitis, meningitis química o aséptica, radiculopatía lumbar y aumento de la PIC

Por último, durante un periodo comprendido entre marzo de 2022 y abril de 2023, se siguieron a 24 pacientes procedentes de distintos centros de referencia de ELA alemanes (28), evaluando distintos parámetros como la ALSFRS-R, los niveles de NfL y NfP en LCR y los eventos adversos.

Los resultados obtenidos siguieron la línea del ensayo fase III con una reducción en la ALSFRS-R de 38 a 35 puntos de media, con una tasa de reducción de 0,11 puntos cada mes. Los niveles medios de NfL en suero disminuyeron de 78.0 pg/ml a 36.0 pg/ml y los niveles medios de pNfP disminuyeron de 2226 pg/ml a 1151 pg/ml. En cuanto a la seguridad, se registraron dos eventos adversos graves relacionados con el medicamento, un 73% de los pacientes (11 de 15) desarrollaron pleocitosis y un 90% de ellos (9 de 10) desarrollaron síntesis intratecal de inmunoglobulinas.

## 5. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 4 pacientes en el estudio, todos ellos varones con una edad media de  $55,75 \pm 7,22$  años, la media de edad al comienzo de los síntomas fue de  $50,25 \pm 9,54$  años y en todos los casos el diagnóstico definitivo se realizó alrededor del año, tras el inicio de los síntomas. Todos los pacientes provenientes de la provincia de Alicante presentaron una historia familiar con varios miembros afectados por ELAf, siendo la mayor incógnita el paciente procedente de Rumanía.

Tres de los pacientes (75%) presentaron la misma mutación genética SOD1 c.65>Gp.(Glu22Gly) al realizar el estudio genético, mientras que el paciente de Rumanía (25%) presentaba la mutación SOD1 p.leu145Phe. Todos presentaron el fenotipo medular de la enfermedad iniciando los síntomas en los miembros inferiores, los síntomas típicos fueron debilidad acompañada de sensación de torpeza y fasciculaciones.

En cuanto a las pruebas complementarias, tres de los pacientes fueron sometidos a EMG en etapas iniciales de la enfermedad, siendo informados como patológicos, debido a que presentaron un patrón de denervación crónica compatible con una enfermedad crónica neurodegenerativa. En todos se habían realizado los estudios de imagen (encefálica y medular) preceptivos para el diagnóstico diferencial de las enfermedades de motoneurona. Ninguno de los pacientes presentó disfagia o disnea al concluir el estudio y su situación cognitiva era completamente normal.

Nº paciente	1	2	3	4
Sexo	Varón	Varón	Varón	Varón
Edad actual (años)	68	51	50	54
Duración (meses)	25	138	78	31
Edad de inicio (años)	65	40	44	52
Edad de confirmación diagnóstica de ELA	66	42	45	53
Tipo de estudio genético	Secuenciación del gen SOD1	Secuenciación del gen SOD1	Secuenciación del gen SOD1	Panel genético para la ELA
Diagnóstico genético	SOD1 c.65>Gp. (Glu22Gly)	SOD1 c.65>Gp. (Glu22Gly)	SOD1 c.65>Gp. (Glu22Gly)	SOD1 p.leu145Phe
Edad de confirmación genética	66	42	45	43
Patrón hereditario	Autosómico dominante	Autosómico dominante	Autosómico dominante	Autosómico dominante
Localidad de procedencia familiar	Aspe (Alicante)	Alicante	Alicante	Rumanía
Clínica típica	SI	SI	SI	SI
Tipo de motoneurona afectada predominante	MNI	MNI	MNI	Patrón mixto
Región afectada inicialmente	MMII	MMII	MMII	MMII
Fenotipo clínico	Flail leg	Atrofia muscular progresiva	Atrofia muscular progresiva	Atrofia muscular progresiva
Disfagia	NO	NO	NO	NO
Disnea	NO	NO	NO	NO
Deterioro cognitivo	NO	NO	NO	NO
ALSFRS-R actual	47	41	40	30
Estadio King	1	2	2	3
Estadio mitos	1	1	1	1
Afectación cognitiva según escala ALS-CBS	ALS-CN	ALS-CN	ALS-CN	ALS-CN
Realización de EMG	SI	SI	SI	NO
EMG Característico	Criterios diagnósticos de enfermedad de motoneurona			
Realización estudio RM encefálica	SI	SI	SI	SI
Realización de estudio RM espinal	SI	SI	SI	SI

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes participantes en el estudio.

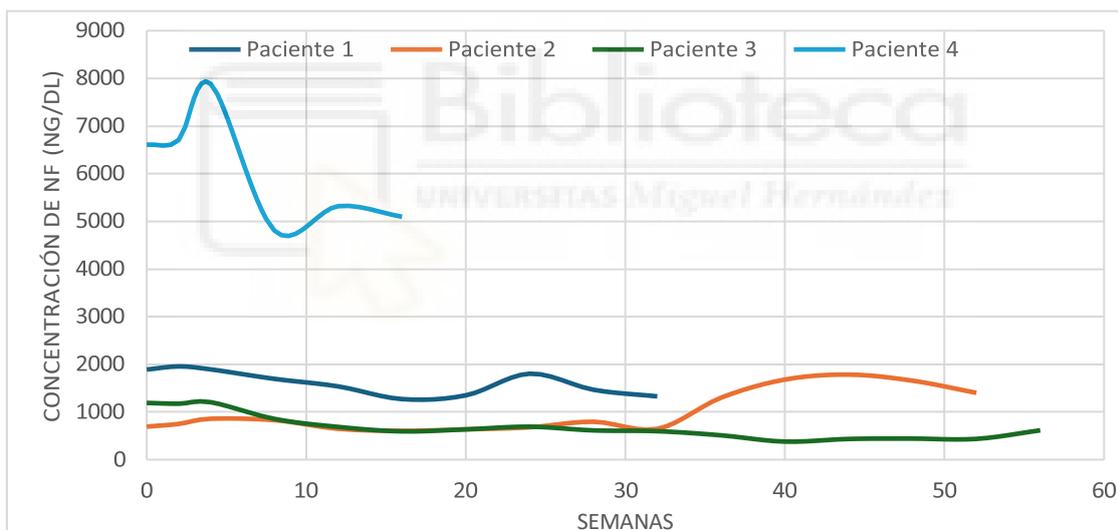
El tiempo medio de tratamiento de los pacientes con tofersen fue de  $11 \pm 3$  meses y recibieron de media  $13,5 \pm 3,2$  dosis. El tratamiento consistió en 100mg de tofersen administrados vía intratecal en dos pautas distintas, una primera fase de carga en la que se administró el fármaco en los días 1, 14 y 28, y una fase de mantenimiento en el que se citaba al paciente cada 28 días aproximadamente, dejando siempre un tiempo superior a 21 días. Para la administración del tratamiento en primer lugar se extraían 10 ml de LCR que eran los que se utilizaban para realizar los análisis de laboratorio, durante el procedimiento se registraron algunas incidencias en las muestras (contenido hemático en LCR), que imposibilitaron la obtención de algunos resultados bioquímicos (tabla 3).

Nº paciente	1	2	3	4
Tratamiento con tofersen	Sí	Sí	Sí	Sí
Duración del tratamiento (meses)	9	14	14	7
Nº de dosis recibidas	12	16	17	9
ALSFRS-R al inicio del tratamiento	47	41	40	35
Valor de NfL-LCR al inicio del tratamiento (pg/mL)	1891	694	1191	6609
Valor de NfL-LCR al tras última dosis recibida (pg/mL)	1328	1402	616	5079

Tabla 2. Registro de resultados obtenidos durante el tratamiento de los pacientes con tofersen.

Semanas	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4
1	1891	694	1191	6609
2	1957	750	1174	6706
4	1895	859	1206	7887
8	1696	829	856	4807
12	1537	648	687	5319
16	1271	605	594	5097
20	1350	637	636	No disponible
24	1804	679	692	No disponible
28	1467	796	614	
32	1328	646	598	
36		1301	511	
40		1681	379	
44		1785	435	
48		1657	442	
52		1402	436	
56			616	

Tabla 3. Registro de concentraciones de NfL durante el tratamiento con tofersen.



Gráfica 1. Modificaciones en las concentraciones de NfL en LCR a lo largo del tiempo.

La funcionalidad de los pacientes se registró de forma periódica mediante la puntuación ALSFRS-R, en la que valoraban distintos aspectos como afectación de distintas regiones y su autonomía a la hora de realizar tareas básicas. Tres de los pacientes mantuvieron esta puntuación durante todo el periodo de tratamiento, mientras que el paciente número 4 sufrió un descenso de 5 puntos en el último mes de tratamiento.

Nº paciente	1	2	3	4
Lenguaje	4	4	4	4
Salivación	4	4	4	3
Deglución	4	4	4	4
Escritura	4	3	3	2
Cortado de comida y utensilios	4	3	3	2
Vestido e higiene	4	3	3	1
Voltearse de la cama y ajustar cobijas	4	3	3	0
Caminar	4	3	3	2
Subir escaleras	3	2	2	0
Disnea	4	4	3	4
Ortopnea	4	4	4	4
Insuficiencia respiratoria	4	4	4	4
<b>Total</b>	47	41	40	30

Tabla 4. Puntuaciones de cada paciente en la ALSFRS-R.

## 6. DISCUSIÓN

Tras analizar los resultados obtenidos de los 4 pacientes con ELAg en tratamiento con tofersen, observamos que la muestra está totalmente formada por hombres, siendo este resultado no concordante con la literatura disponible de la enfermedad, en la que se describen ratios 2:1 (hombre:mujer) para los casos de ELAe y ratios más cercados al 1:1 en la ELAf (1), siendo la herencia autosómica dominante la más frecuente (1,6), todos los casos de la serie presentada cumplían este patrón de herencia. En cuanto a la ELAg SOD1, el patrón de herencia descrito es muy variado siendo posible la herencia dominante con penetrancia completa, la herencia dominante con penetrancia incompleta, la herencia recesiva y la mutación *de novo* (6).

La edad de inicio de la enfermedad en los participantes fue  $50.25 \pm 9.54$ , muy aproximado al intervalo descrito de inicio de la ELAe que se sitúa entre los 51-66 años (3). La edad de

inicio en la adolescencia tardía o en la adultez temprana es indicativo de ELAf (1). En cuanto a los casos causados por la mutación específica del gen SOD1, la edad de inicio está relacionada con el tipo de mutación (12), siendo un rango que va desde los 6-94 años (6), con una media de 45-47 años para mutaciones de alta penetrancia (6).

Todos los pacientes presentaron el fenotipo medular de la enfermedad, siendo el patrón más típico descrito en la bibliografía (1,13), e iniciaron los síntomas con alguno de los siguientes síntomas: fasciculaciones, calambres, torpeza y debilidad, en alguno de los MMII, síntomas propios de afectación de la MNI. Con el paso del tiempo la atrofia de los MMII se ha ido haciendo más evidente y han comenzado a aparecer síntomas en nuevas regiones, en los pacientes con afectación de MMSS, se observó adelgazamiento muscular y atrofia, siendo llamativo la afectación en los músculos interóseos de la mano y la eminencia tenar en comparación con la eminencia hipotenar, fenómeno conocido como “Split-hand” o mano partida. No es sólo un fenómeno clínico, sino también eléctrico y es un indicador en el estudio neurofisiológico que orienta al diagnóstico de ELA. (15).

Se realizó una EMG a tres de los participantes al inicio de la terapia, con la finalidad de utilizar técnicas de cuantificación del número de unidades motoras (MUNE) y de determinar qué músculos están afectados y en qué medida, con el fin de realizar un control aproximadamente un año tras el inicio del tratamiento y comprobar si ha habido progresión de la denervación bajo el tratamiento. La EMG en etapas iniciales de la enfermedad suele tener unas conducciones motoras y sensitivas normales (13), pero a medida que avanza la enfermedad, los registros se vuelven patológicos con un descenso de la amplitud de las respuestas motoras y una velocidad de conducción motora normal o ligeramente disminuida (13). En el estudio inicial de estos pacientes, se realizaron pruebas genéticas en las que se identificaron las mutaciones SOD1 c.65>Gp.(Glu22Gly) y p.leu145Phe. La mayoría de las mutaciones registradas del gen SOD1 son cambios de sentido repartidos a

lo largo de la secuencia, sin que exista una región predominante y hasta la fecha no se han registrado mutaciones que detengan la producción de la proteína (9).

El retraso diagnóstico fue de aproximadamente un año, entrando dentro del rango normal que aparece en la bibliografía (3,13,18), aunque los médicos desde un inicio sospecharon la posibilidad de una enfermedad de las motoneuronas debido al amplio historial familiar que presentaban los pacientes. Uno de los puntos clave en el diagnóstico de la ELA, usando los criterios de El Escorial o Awaji-Shima, la afectación tanto de MNS como MNI (18,19), puede ser difícil de valorar al inicio de la enfermedad, debido a que los síntomas pueden ser inespecíficos y puede haber un retraso considerable entre la aparición de signos de una de las motoneuronas (p.e. MNI) y los de la otra motoneurona (p.e. MNS).

La tasa de supervivencia desde el inicio de los síntomas se sitúa entre 3-5 años para la ELA esporádica (1,13), pero los resultados de nuestros participantes discrepan mucho de esta cifra, la media de duración de la enfermedad de los 3 pacientes con la mutación SOD1 c.65>Gp.(Glu22Gly) ha sido de 80 meses o 6.7 años, con un deterioro lento en la puntuación ALSFRS-R, indicando que posiblemente se trate de una variante lentamente progresiva. El paciente 4 con la mutación p.leu145Phe ha mostrado un deterioro más rápido siguiendo un patrón más típico de la enfermedad.

En un estudio en el que se analizaron distintas mutaciones en el gen SOD1 que hay en España, se observó que la mutación SOD1 c.65>Gp. (Glu22Gly) era propia de la Comunidad Valenciana (29), esto explica la presencia de la misma mutación en 3 pacientes distintos siendo una enfermedad rara. Los pacientes poseedores de esta mutación presentan unas características determinadas, siendo estas una alta penetrancia, > 90% a los 70 años (9,29), afectación inicial en los miembros inferiores, síntomas sugerentes de alteración en MNIs, un progreso lento y ausencia de afectación bulbar en pacientes con un inicio de la enfermedad tardío (29). Además, la falta de signos relacionados con afectación de la MNS

en hasta un 60% de los pacientes con esta mutación (29), dificulta el diagnóstico definitivo de la enfermedad.

En cuanto al paciente 4, no se encontraron artículos específicos en los que se pudiese analizar la variante SOD1 p.leu145Phe, aunque en la base de datos *ClinVar* de la *National Library of Medicine*, se han reportado varios casos en los que se relaciona la aparición de esta mutación con el desarrollo de ELA, siendo clasificada como una mutación patológica y con una herencia autosómica dominante.

Un 10-15% de los pacientes con ELA desarrollan DFT (5,7,8), sin embargo, ninguno de los pacientes participantes en el estudio desarrolló síntomas cognitivos, debido a que las mutaciones en el gen SOD1 rara vez se relacionan con demencia DFT (9), siendo esta asociación más típica en mutaciones C9Orf27 (1,8,9). Ninguno de los pacientes presentó disfagia o disnea al momento de concluir el estudio y su valoración cognitiva fue normal (ALS-CN según escala ALS-CBS)

En 3 de los pacientes se observó una reducción de NfL por debajo de su línea base al finalizar el estudio, a pesar de que el paciente 2 tuvo un incremento en la concentración, no hubo ninguna repercusión en su ALSFRS-R. La reducción era la esperada según los ensayos clínicos mencionados anteriormente (27,28). El valor medio de NfL en LCR obtenido en un estudio en el que se analizaron 222 pacientes con ELA fue de 4990 pg/mL (22). Los valores tan bajos de los 3 pacientes coinciden con el progreso lento de la enfermedad.

El único paciente que sufrió un deterioro en la ALSFRS-R fue el paciente número 4 con la mutación SOD1 p. leu145Phe, que pasó de 35 a 30 puntos en un periodo de 7 meses. Por su historia clínica podemos deducir que se trata de una variante rápidamente progresiva. Los resultados del paciente se acercan a los registrados en los ensayos clínicos disponibles, con un descenso de 5,88-6,98 puntos en un periodo de 6 meses (27,28) en los

pacientes pertenecientes con progreso rápido de la enfermedad y en tratamiento con tofersen.

Los efectos secundarios más frecuentes fueron dolor de cabeza leve y dolor asociado al procedimiento, sin aparición de los efectos adversos más graves que se registraron en los ensayos clínicos (26,27,28).

## 7. LIMITACIONES

La limitación principal del trabajo es el bajo tamaño muestral (N=4) que se debe en gran medida a la baja prevalencia de pacientes con ELA causada por mutación del gen SOD1.

Hay un sesgo previsto en el estudio, pues los pacientes con mutación SOD1 que acceden al tratamiento son aquellos que tienen una situación funcional aceptable, deben ser pacientes ambulantes que son los mismos que cumplían los criterios del ensayo clínico. No se trataron otros pacientes del estudio GenELA con afectación más grave o avanzada. Además, es posible que exista un sesgo de medición debido a que los datos se han recogido de manera retrospectiva, dificultando su recogida y habiendo datos que no están reflejados en las historias clínicas.

## 8. CONCLUSIÓN

- La ELA es una patología de difícil diagnóstico en sus etapas iniciales, la identificación de las mutaciones genéticas asociadas a la enfermedad y su clínica característica puede resultar de gran ayuda para realizar el diagnóstico precoz de la enfermedad.
- La variante SOD1 c.65>Gp.(Glu22Gly) tienen un patrón clínico característico con inicio en los miembros inferiores, afectación de la MNI, progreso lento de la enfermedad y ausencia de síntomas bulbares en pacientes con inicio tardío de la enfermedad.
- La mutación SOD1 p.leu145Phe también presenta un desarrollo inicial en MMII, aunque los tiempos de la enfermedad se asemejan más a los típicamente descritos para la ELA.
- Los resultados obtenidos en la ALSFRS-R y la concentración de NfL durante la terapia con tofersen, han seguido la misma línea que los resultados obtenidos en los ensayos clínicos. Siendo resultados esperanzadores para los pacientes con ELA SOD1, que podrían incrementar su esperanza de vida con estos nuevos tratamientos.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;377(2):162-172. doi:10.1056/NEJMra1603471.
2. Goetz CG. Amyotrophic lateral sclerosis: early contributions of Jean-Martin Charcot. *Muscle Nerve.* 2000;23(3):336-343. doi:10.1002/(sici)1097-4598(200003)23:3<336::aid-mus4>3.0.co;2-l.
3. Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(5):771-776. doi:10.1097/WCO.0000000000000730.
4. Barceló MA, Povedano M, Vázquez-Costa JF, Franquet Á, Solans M, Saez M. Estimation of the prevalence and incidence of motor neuron diseases in two Spanish regions: Catalonia and Valencia. *Sci Rep.* 2021;11(1):6207. doi:10.1038/s41598-021-85395-z.
5. Eisen A, Braak H, Del Tredici K, Lemon R, Ludolph AC, Kiernan MC. Cortical influences drive amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(11):917-924. doi:10.1136/jnnp-2017-315573.
6. Andersen PM, Al-Chalabi A. Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? *Nat Rev Neurol.* 2011;7(11):603-615. doi:10.1038/nrneurol.2011.150.
7. Wang H, Guan L, Deng M. Recent progress of the genetics of amyotrophic lateral sclerosis and challenges of gene therapy. *Front Neurosci.* 2023;17:1170996. doi:10.3389/fnins.2023.1170996.
8. Couratier P, Corcia P, Lautrette G, Nicol M, Marin B. ALS and frontotemporal dementia belong to a common disease spectrum. *Rev Neurol (Paris).* 2017;173(5):273-279. doi:10.1016/j.neurol.2017.04.001.
9. Ghasemi M, Brown RH Jr. Genetics of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018;8(5):a024125. doi:10.1101/cshperspect.a024125.
10. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature.* 1993;362(6415):59-62. doi:10.1038/362059a0.
11. Eleutherio ECA, Silva Magalhães RS, de Araújo Brasil A, Monteiro Neto JR, de Holanda Paranhos L. SOD1, more than just an antioxidant. *Arch Biochem Biophys.* 2021;697:108701. doi:10.1016/j.abb.2020.108701.
12. Berdyński M, Miszta P, Safranow K, et al. SOD1 mutations associated with amyotrophic lateral sclerosis analysis of variant severity. *Sci Rep.* 2022;12(1):103. doi:10.1038/s41598-021-03891-8.
13. Štětkářová I, Ehler E. Diagnostics of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Up to Date. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(2):231. doi:10.3390/diagnostics11020231.
14. Turner MR, Wicks P, Brownstein CA, et al. Concordance between site of onset and limb dominance in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82(8):853-854. doi:10.1136/jnnp.2010.208413.
15. Weber M, Eisen A, Stewart H, Hirota N. The split hand in ALS has a cortical basis. *J Neurol Sci.* 2000;180(1-2):66-70. doi:10.1016/s0022-510x(00)00430-5.
16. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the

World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci.* 1994;124 Suppl:96-107. doi:10.1016/0022-510x(94)90191-0.

17. Al-Chalabi A, Hardiman O, Kiernan MC, Chiò A, Rix-Brooks B, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. *Lancet Neurol.* 2016;15(11):1182-1194. doi:10.1016/S1474-4422(16)30199-5.

18. Richards D, Morren JA, Piore EP. Time to diagnosis and factors affecting diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2020;417:117054. doi:10.1016/j.jns.2020.117054.

19. Poesen K, Van Damme P. Diagnostic and Prognostic Performance of Neurofilaments in ALS. *Front Neurol.* 2019;9:1167. doi:10.3389/fneur.2018.01167.

20. Poesen K, De Schaepdryver M, Stubendorff B, et al. Neurofilament markers for ALS correlate with extent of upper and lower motor neuron disease. *Neurology.* 2017;88(24):2302-2309. doi:10.1212/WNL.0000000000004029.

21. Falzone YM, Domi T, Agosta F, et al. Serum phosphorylated neurofilament heavy-chain levels reflect phenotypic heterogeneity and are an independent predictor of survival in motor neuron disease. *J Neurol.* 2020;267(8):2272-2280. doi:10.1007/s00415-020-09838-9.

22. Steinacker P, Feneberg E, Weishaupt J, et al. Neurofilaments in the diagnosis of motoneuron diseases: a prospective study on 455 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(1):12-20. doi:10.1136/jnnp-2015-311387.

23. Roggenbuck J, Quick A, Kolb SJ. Genetic testing and genetic counseling for amyotrophic lateral sclerosis: an update for clinicians. *Genet Med.* 2017;19(3):267-274. doi:10.1038/gim.2016.107.

24. Saitoh Y, Takahashi Y. Riluzole for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Dis Manag.* 2020;10(6):343-355. doi:10.2217/nmt-2020-0033.

25. Southwell AL, Skotte NH, Bennett CF, Hayden MR. Antisense oligonucleotide therapeutics for inherited neurodegenerative diseases. *Trends Mol Med.* 2012;18(11):634-643. doi:10.1016/j.molmed.2012.09.001.

26. Miller T, Cudkowicz M, Shaw PJ, et al. Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med.* 2020;383(2):109-119. doi:10.1056/NEJMoa2003715.

27. Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, et al. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med.* 2022;387(12):1099-1110. doi:10.1056/NEJMoa2204705.

28. Wiesenfarth M, Dorst J, Brenner D, et al. Effects of tofersen treatment in patients with SOD1-ALS in a "real-world" setting - a 12-month multicenter cohort study from the German early access program. *EClinicalMedicine.* 2024;69:102495. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102495.

29. Vázquez-Costa JF, Borrego-Hernández D, Paradas C, et al. Characterizing SOD1 mutations in Spain. The impact of genotype, age, and sex in the natural history of the disease. *Eur J Neurol.* 2022 Dec 9. doi:10.1111/ene.15661. Epub ahead of print.

## 10. ANEXOS

### ANEXO 1. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE
NºId	
Edad	Años
Sexo	Hombre/Mujer
Duración	Años
Edad de inicio	Años
Edad de confirmación diagnóstica de la ELA	Años
Tipo de estudio genético	Seleccionar de la lista (1)
Diagnóstico genético	Seleccionar de la lista (2)
Edad de confirmación genética	Años
Patrón hereditario	Seleccionar de la lista (3)
Localidad de procedencia familiar	Seleccionar de la lista (4)
Clínica típica	SI/NO
Tipo de motoneurona afecta predominante	Seleccionar de la lista (5)
Región afectada al inicio	Seleccionar de la lista (6)
Fenotipo clínico	Seleccionar de la lista (7)
Disfagia	SI/NO
Edad de inicio disfagia	Años
Años de evolución disfagia	Años
Disnea	SI/NO
Edad de inicio disnea	Años
Años de evolución hasta disnea	Años
Deterioro cognitivo	SI/NO
Años de evolución hasta deterioro cognitivo	Años
Gastrostomía	SI/NO
Edad de gastrostomía	Años
Años de evolución hasta gastrostomía	Años
Ventilación mecánica no invasiva (VMNI)	SI/NO
Edad de VMNI	Años
Años de evolución hasta VMNI	Años
Ventilación mecánica invasiva (VMI)	SI/NO
Edad de VMI	Años
Años de evolución hasta VMI	Años
ALSFRS-R actual	Puntuación escala
Estadio de King	Seleccionar de la lista (7)
Estadio de MitoS	Seleccionar de la lista (8)
Afectación cognitiva según escala ALS-CBS	Seleccionar de la lista (9)
Realización de EMG	SI/NO
EMG Característico	Seleccionar de la lista (10)
Realización estudio RM encefálica	SI/NO
Realización estudio RM espinal	
Tratamiento con tofersen	SI/NO
Duración del tratamiento con tofersen	Meses
Nº de dosis de tofersen recibidas	
ALSFRS-R al inicio del tratamiento	Puntuación escala
Valor de NfL en LCR al inicio del tratamiento	
Valor de NfL tras última dosis recibida	

- (1) Tipo de estudio genético:
  1. Secuenciación de un gen
  2. Secuenciación de dos genes
  3. Panel genético
  4. Exoma clínico
- (2) Patrón hereditario:
  1. Esporádico
  2. Autosómico dominante (AD)
  3. Autosómico recesivo (AR)
- (3) Localidad de procedencia familiar: Indicar el nombre de la localidad, se asignará un número da cada una.
- (4) Tipo de motoneurona afectada predominante:
  1. Ninguna
  2. Motoneurona superior (MNS)
  3. Motoneurona inferior (MNI)
  4. Ambas
- (5) Región afectada al inicio
  1. Bulbar
  2. Cervical
  3. Axial
  4. Respiratoria
  5. MMSS
  6. MMII
- (6) Fenotipo clínico
  1. Asintomático
  2. Bulbar
  3. Flail arm
  4. Flail leg
  5. Hemicorporal (forma de Mills)
  6. Esclerosis lateral primaria
  7. Atrofia muscular progresiva
- (7) Estadio de King
  1. Estadio 1: una región afectada
  2. Estadio 2: dos regiones afectadas
  3. Estadio 3: tres regiones afectadas
  4. Estadio 4: paciente necesita gastrostomía
  5. Estadio 4B: paciente necesita VMI
- (8) Estadio de MitoS:
  1. Estadio 0 (ningún dominio funcional afecto)
  2. Estadio 1 (un dominio funcional afecto)
  3. Estadio 2 (dos dominios funcionales afectos)
  4. Estadio 3 (tres dominios funcionales afectos)
  5. Estadio 4 (cuatro dominios funcionales afectos)
  6. Estadio 5 (exitus)
- (9) Afectación cognitiva ALS-CBS:

1. Pacientes con ELA y síndrome de DFT
2. Pacientes con ELA con deterioro conductual (ALSbi)
3. Pacientes con ELA con deterioro cognitivo (ALSci)
4. Pacientes con ELA con deterioro cognitivo y conductual (ALSbi)
5. Pacientes con ELA cognitivamente normales

(10)

EMG característico:

1. Criterios EMG diagnósticos de enfermedad de motoneurona
2. Datos no característicos



ANEXO 2. ALSFRS-R

Nº paciente	Puntuación
<b>Lenguaje</b>	Habla normal (4) Trastornos de habla detectables (3) Habla inteligible con repeticiones (2) Habla complementada con comunicación no verbal (1) Pérdida del habla útil (0)
<b>Salivación</b>	Normal (4) Leve pero definido exceso de saliva en la boca; puede tener babeo nocturno (3) Saliva moderadamente excesiva; puede tener babeo mínimo (2) Marcado exceso de saliva con algo de babeo (1) Marcado babeo que requiere uso constante de pañuelos (0)
<b>Deglución</b>	Normal (4) Problemas de alimentación iniciales, atragantamientos ocasionales (3) Cambios en la consistencia de la dieta (2) Necesita uso de tubo suplementario para alimentarse (1) Alimentación exclusivamente enteral o parenteral (0)
<b>Escritura</b>	Normal (4) De alguna forma lenta y torpe, todas las palabras son legibles (3) No todas las palabras son legibles (2) Capaz de sujetar un lápiz, pero no de escribir (1) Incapaz de agarrar un lápiz (0)
<b>Cortado de comida y utensilios</b>	Normal (4) De alguna forma lenta y torpe, pero no necesita ayuda (3) Puede cortar la mayoría de los alimentos lenta y torpemente, pero necesita algo de ayuda (2) La comida tiene que ser cortada por alguien más, pero se puede alimentar lentamente (1) Necesita ayuda para alimentarse (0)
<b>Vestido e higiene</b>	Normal (4) Independiente e higiene personal completa, pero con esfuerzo o eficiencia reducidos (3) Asistencia intermitente o métodos sustitutivos (2) Necesita ayuda para la higiene personal (1) Dependencia total (0)
<b>Voltearse de la cama y ajustar cobijas</b>	Normal (4) De alguna forma lenta y torpe, pero no necesita ayuda (3) Puede darse la vuelta solo o ajustar las sábanas, pero con mucha dificultad (2) Puede iniciar, pero no darse la vuelta o ajustar las sábanas (1) Dependencia total (0)
<b>Caminar</b>	Normal (4) Problemas iniciales de deambulación (3)

	<p>Camina con asistencia (2)</p> <p>Movimiento funcional no ambulatorio (1)</p> <p>Movimientos no intencionales de las piernas (0)</p>
<b>Subir escaleras</b>	<p>Normal (4)</p> <p>Lenta (3)</p> <p>Leve inestabilidad o fatiga (2)</p> <p>Necesita asistencia (1)</p> <p>No puede (0)</p>
<b>Disnea</b>	<p>No hay (4)</p> <p>Ocurre cuando camina (3)</p> <p>Ocurre en uno o más de los siguientes: comiendo, duchándose o vistiéndose (2)</p> <p>Ocurre en reposo, dificultad al respirar estando sentado o tumbado (1)</p> <p>Dificultad respiratoria severa, en consideración de usar soporte respiratorio (0)</p>
<b>Ortopnea</b>	<p>No hay (4)</p> <p>Alguna dificultad a la hora de dormir por la noche por respiraciones cortas. No usa más de 2 almohadas (3)</p> <p>Necesita más de 2 almohadas para dormir (2)</p> <p>Solamente puede dormir sentado (1)</p> <p>No puede dormir (0)</p>
<b>Insuficiencia respiratoria</b>	<p>No hay (4)</p> <p>Uso intermitente de BiPAP (3)</p> <p>Uso continuo de BiPAP por la noche (2)</p> <p>Uso continuo de BiPAP durante el día y la noche (1)</p> <p>Ventilación mecánica invasiva mediante intubación o traqueostomía (0)</p>
<b>Total</b>	...../48

## INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 20/06/2024

Nombre del tutor/a	Ángel Constantino Pérez Sempere
Nombre del alumno/a	Donghao Yu
Tipo de actividad	Adherido a un proyecto autorizado
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Nuevos tratamientos para enfermedades incurables: descripción de los primeros pacientes con ELA por mutación SOD1 tratados con tofersen en el Hospital General Universitario Dr. Balmis
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	240618030920
Código de autorización COIR	<b>TFG.GME.ACPS.DY.240618</b>
Caducidad	2 años

Se considera que la presente actividad no supone riesgos laborales adicionales a los ya evaluados en el proyecto de investigación al que se adhiere. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Nuevos tratamientos para enfermedades incurables: descripción de los primeros pacientes con ELA por mutación SOD1 tratados con tofersen en el Hospital General Universitario Dr. Balmis** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,



Alberto Pastor Campos  
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable  
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>

