

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO EN MEDICINA



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

**TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN LA ESCLEROSIS
LATERAL AMIOTRÓFICA. UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

AUTOR: GABRIEL HERRERA FAJARDO

TUTOR: EDUARDO DE PUELLES MARTÍNEZ DE LA TORRE

DEPARTAMENTO Y ÁREA: HISTOLOGIA Y ANATOMIA – ANATOMIA Y

EMBRIOLOGIA HUMANA

CURSO ACADÉMICO: 2023 - 2024

CONVOCATORIA DE JUNIO

RESUMEN

Introducción: La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a la motoneurona superior e inferior, provocando una serie de síntomas que conducen a la muerte. Su etiología es mayormente desconocida, aunque como factores de riesgo, se asocian a la enfermedad, la edad y el sexo masculino. Actualmente, existen tres fármacos aprobados para tratar la ELA. Estos son el riluzol, edaravona y taurursodiol/fenilbutirato sódico.

Objetivos: El presente trabajo tiene el objetivo de dar a conocer los fármacos que están siendo desarrollados para el tratamiento de la ELA, así como mostrar cuál de ellos aporta unos resultados alentadores y describir el funcionamiento de los mismos.

Material y métodos: Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de la literatura científica a nivel internacional a través de la base de datos Pubmed, contando con estudios observacionales, ensayos clínicos aleatorizados y revisiones bibliográficas.

Resultados: Tras el análisis de los 23 artículos seleccionados se observan una gran variedad de fármacos y nuevas terapias que están siendo investigadas para el tratamiento de la ELA. Actualmente las terapias que están bajo investigación logran retrasar el avance de la enfermedad y aumentar la esperanza de vida.

Conclusiones: Los fármacos que cuentan con una mayor evidencia científica para el tratamiento de la ELA son el masitinib y la metilcobalamina. La eficacia de ambos es mayor cuando se comienzan a administrar en fases tempranas de la enfermedad. De esta manera prolongan la supervivencia y retrasan la progresión sintomática de la ELA.

Palabras clave: Esclerosis Lateral Amiotrófica, Tratamiento farmacológico.

ABSTRACT

Introduction: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease that affects the upper and lower motor neuron, causing a series of symptoms leading to death. Its etiology is largely unknown, although age and male sex are associated with the disease as risk factors. Currently, there are three drugs approved to treat ALS. These are riluzole, edaravone and taurursodiol/sodium phenylbutyrate.

Objectives: This study aims to present the drugs that are being developed for the treatment of ALS, as well as showing which of them provide encouraging results and to describe its functioning.

Material and methods: A bibliographic review of the international scientific literature was carried out through the Pubmed database, including observational studies, randomized clinical trials and bibliographic reviews.

Results: An analysis of the 23 selected articles shows a wide variety of drugs and new therapies being investigated for the treatment of ALS. Currently the therapies under investigation are successful in delaying disease progression and increasing life expectancy.

Conclusions: The drugs with the strongest scientific evidence for the treatment of ALS are masitinib and methylcobalamin. The efficacy of both is greater when they are started in early stages of the disease. In this way they prolong survival and delay the symptomatic progression of ALS.

Key words: Amyotrophic Lateral Sclerosis, Drug Therapy.

ÍNDICE

RESUMEN.....	2
ABSTRACT.....	3
1. ABREVIATURAS.....	5
2. INTRODUCCIÓN.....	6
2.1 Definición y clasificación.....	6
2.2 Síntomas y diagnóstico.....	7
2.3 Tratamiento.....	9
3. OBJETIVOS.....	12
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
4.1 Estrategia de búsqueda.....	12
4.2 Criterios de selección.....	13
4.3 Análisis de datos.....	13
5. RESULTADOS.....	14
5.1 Fármacos en estudio.....	14
5.2 Futuras terapias.....	17
6. DISCUSIÓN.....	21
7. CONCLUSIONES.....	23
8. BIBLIOGRAFÍA.....	24
9. ANEXOS.....	28
10. Autorización COIR.....	31

1. Abreviaturas

ELA: Esclerosis lateral amiotrófica

ALSFRS-R: Escala revisada de valoración funcional de la ELA

LCR: Líquido cefalorraquídeo

NFL: Proteína ligera de neurofilamentos

ALSAQ-40: Cuestionario de evaluación de la ELA de 40 ítems

RE: Retículo endoplasmático

IN: Índice neurofisiológico

SVC: Capacidad vital lenta

C9orf72: Gen del marco de lectura abierta 72 del cromosoma 9

PGRN: Proteína progranulina

TDP-43: Proteína nuclear crítica para la supervivencia de las células nerviosas

SG: Gránulos de estrés

mTOR: Diana de rapamicina en célula de mamífero

SOD1: Superóxido dismutasa 1

ASO: Oligonucleótidos antisentidos

SNC: Sistema nervioso central

AAV: Virus adenoasociados

2. INTRODUCCIÓN:

2.1 Definición y clasificación

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a la motoneurona superior e inferior. Por lo tanto, se producen una serie de signos y síntomas que repercuten negativamente sobre la calidad de vida de los pacientes ⁽¹⁾.

En la literatura científica encontramos dos formas de clasificar la ELA. Una de ellas, se denomina como ELA esporádica, la cual tiene lugar en individuos que no tienen un historial familiar relacionado con la enfermedad, y por otro lado, la ELA familiar, que es diagnosticada en al menos dos miembros de una misma familia de primer o segundo grado ⁽²⁾.

Aproximadamente, el 10% de los casos de ELA responde a una etiología hereditaria, debido a una mutación genética que suele heredarse de manera autosómica dominante. En la actualidad, la mayoría de los casos de ELA familiar pueden atribuirse a mutaciones en uno de los genes de ELA conocidos. No obstante, la mayoría de los casos de ELA son del tipo esporádico, comprendiendo el 85-90%.

No existen diferencias en cuanto a la sintomatología de la ELA familiar y esporádica, por lo que, los estudios realizados concluyen que existe un mecanismo molecular común en ambas, constituyendo la base de la enfermedad.

Por otro lado, la ELA puede clasificarse también en función de las estructuras anatómicas afectadas primeramente. De esta manera se divide en bulbar con el 25% de los casos, espinal, que cubre la mayoría de casos con el 70%, y respiratoria, que representa el 5% ⁽²⁾.

2.2 Síntomas y diagnóstico

Los principales síntomas relacionados con la ELA son la atrofia muscular, las fasciculaciones, espasticidad y aumento de la actividad refleja. Estos conducen a una parálisis que termina provocando la muerte, debido normalmente a un fallo respiratorio.

Los síntomas producidos por la enfermedad dependen de la región neurológica afectada. Actualmente, los únicos factores de riesgo epidemiológicos confirmados, que se asocian al desarrollo de la ELA son la edad y el sexo masculino.

Las relaciones entre el riesgo genético, los factores ambientales y el fenotipo de la enfermedad siguen siendo en gran medida desconocidas. Una de las razones es que los factores de riesgo ambientales de la ELA son difíciles de identificar, en parte, debido a que la exposición a dichos factores puede cambiar con el tiempo y puede que no se registren con exactitud. No obstante, aunque en la actualidad no se conocen factores de riesgo ambientales que se relacionen indudablemente con la ELA, se sospecha que entre estos se encuentran el tabaquismo, el ejercicio físico extenuante, hiperlipidemia, el servicio militar, b-N-metilamino-L-alanina, traumatismos craneales, campos electromagnéticos, productos químicos agrícolas, y la exposición al plomo y otros metales pesados ⁽³⁾.

Más de 100 genes y 1000 mutaciones están vinculados a la patología de la ELA en lo referente a la herencia autosómica dominante y recesiva, así como ligada al cromosoma X ⁽⁴⁾.

De esta manera, diferentes procesos celulares que han sido alterados dan lugar a la sintomatología de la enfermedad. Estos procesos hacen referencia al deterioro de la homeostasis de las proteínas, metabolismo del ARN, alteración de las mitocondrias, respuesta anormal al estrés oxidativo, excitotoxicidad mediada por glutamato, defectos en la dinámica del citoesqueleto y el transporte axonal ⁽⁵⁾.

La incidencia anual de la ELA en todo el mundo, es de aproximadamente 2 personas por cada 100.000 por año y la prevalencia es de 6 a 9 personas por cada 100.000 por

año. Esto se traduce en un riesgo a lo largo de la vida de aproximadamente 1:350 para los hombres y 1:400 para las mujeres. La ELA afecta más a los hombres que a las mujeres, con un predominio masculino de aproximadamente 1.5:1.

La edad media de aparición de la ELA oscila entre los 58-65 años para la ELA esporádica, y los 47-52 años para la ELA familiar ⁽²⁾.

La heterogeneidad clínica de la ELA y la falta de marcadores biológicos de diagnóstico han supuesto un inconveniente, así como una demora en la realización de un diagnóstico adecuado de la enfermedad ⁽⁶⁾.

Los criterios de El Escorial son las directrices de consenso para el diagnóstico de la ELA establecidas por primera vez en 1994. En estos criterios, el examen clínico, la conducción nerviosa, la electromiografía y los datos de las pruebas de laboratorio se combinan para excluir otros diagnósticos posibles. Además, la Escala Revisada de Valoración Funcional de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALSFRS-R), consiste en una escala clínica validada basada en un cuestionario, la cual se ha formulado para medir la función física de los pacientes con ELA en la realización de actividades de la vida diaria. En ella una puntuación más baja suele predecir un peor pronóstico. La ALSFRS-R se ha utilizado ampliamente en ensayos clínicos para seguir la progresión de la enfermedad y evaluar la eficacia de los fármacos ⁽⁶⁾.

Por lo tanto, el diagnóstico puede ser incierto inicialmente, y solo con el desarrollo de características adicionales puede establecerse con mayor certeza. La exclusión adecuada de otras enfermedades en el diagnóstico diferencial es primordial, y las evaluaciones electrofisiológicas (electromiografía y estudios de conducción nerviosa) suelen ser las pruebas más importantes para ayudar a establecer un diagnóstico. No obstante, los estudios de neuroimagen y serológicos son también, de gran valor y están indicados en la mayoría de los casos. El análisis del LCR (líquido cefalorraquídeo) y las biopsias nerviosas y musculares son pruebas que sólo en ciertas ocasiones deben utilizarse para excluir enfermedades específicas en el diagnóstico diferencial.

Los biomarcadores bioquímicos más prometedores hasta el momento son las proteínas de neurofilamentos, las cuales son componentes del citoesqueleto neuronal liberados en el LCR y el torrente sanguíneo debido a una lesión axonal, independientemente del evento causal primario⁽⁴⁾.

Estudios científicos recientes han indicado que la medición de los niveles de proteína neurofilamento, en particular NFL (proteína ligera de neurofilamentos), tiene un gran potencial como un sólido biomarcador en la ELA⁽⁴⁾.

Se ha demostrado que la medición de la NFL es útil en lo referente al diagnóstico, así como a la predicción de la rapidez del curso de la enfermedad y en la monitorización farmacodinámica. Los niveles de NFL en LCR y plasma están estrechamente relacionados, lo que permite realizar muestreos seriados menos invasivos⁽⁴⁾⁽⁶⁾.

El tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de la ELA puede significar que el proceso de la enfermedad ha progresado hasta una fase en la que preservar la salud de las motoneuronas puede ser especialmente difícil, por lo que sería valioso disponer de estrategias que permitan una intervención más temprana con posibles agentes neuroprotectores. El diagnóstico tardío también supone un reto para los ensayos clínicos. Los estudios preclínicos in vivo y algunos ensayos en humanos han demostrado que la intervención precoz con agentes neuroprotectores es más eficaz. La aparición de biomarcadores prometedores, como el NFL, y de tratamientos modificadores de la enfermedad puede repercutir en el hecho de que los pacientes sean remitidos en fases tempranas de la enfermedad a clínicas especializadas en ELA ⁽⁴⁾.

2.3 Tratamiento

Más de 60 fármacos, con diferentes mecanismos de acción, han sido evaluados en ensayos clínicos en ELA, pero solo tres de ellos han sido aprobados para uso clínico riluzol, edaravona y AMX0035 ⁽⁴⁾.

El riluzol fue el primer fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la ELA, a principios de los años 90. Se considera que reduce la liberación de glutamato en la hendidura sináptica al bloquear los canales de sodio activados por voltaje en las neuronas presinápticas y, por tanto, mejora la excitotoxicidad. En los primeros ensayos clínicos realizados, el grupo de intervención recibió una dosis diaria de 100 mg, la dosis estándar que sigue siendo válida hoy en día. Se demostró un retraso significativo de la progresión de la enfermedad. De igual manera, se observó una mayor supervivencia en todas las dosis del fármaco, con una tasa de supervivencia del 56,8% en los pacientes tratados con 100 mg de riluzol frente al 50,4% en los pacientes tratados con placebo. En el grupo de intervención la supervivencia fue de 14,8 meses frente al grupo placebo con 11,8 meses^{(5) (7)}.

Los últimos estudios realizados muestran que el riluzol prolonga la supervivencia en el último estadio de la ELA (estadio 4), en lugar de ralentizar todo el curso de la enfermedad. . No obstante, es necesario que se lleven a cabo un mayor número de estudios científicos para confirmarlo ^(5,7,8).

Tras varias décadas, otro fármaco, denominado edaravona, desarrollado por Mitsubishi Tanabe Pharma, fue aprobado por la FDA el 5 de mayo de 2017, tras demostrar su eficacia para detener la progresión de la ELA durante las primeras fases de la enfermedad. Está actualmente aprobado para su uso en Japón y Estados Unidos. Fue diseñado para reducir el estrés oxidativo y la respuesta neuroinflamatoria, mediante la eliminación de radicales libres. Un ensayo clínico inicial de fase III tuvo resultados mayormente negativos en cuanto al impacto del fármaco sobre el deterioro funcional. No obstante, los resultados del segundo ensayo de fase III mostraron una reducción del 33% del deterioro en la escala funcional ALSFRS-R durante el período de tratamiento de 24 semanas y una puntuación significativamente mejor en el ALSAQ-40 (cuestionario de evaluación de la ELA de cuarenta ítems; herramienta de evaluación de la calidad de vida). El fármaco actúa clínicamente para ralentizar la progresión de la enfermedad

medida por la escala ALSFRS-R. Otros estudios no han demostrado efectos significativos ^(5,8,9).

Por último, la FDA aprobó recientemente AMX0035, desarrollado por Amylyx, para el tratamiento de la ELA. Se trata de una terapia combinada oral de dosis fija formada por taurursodiol y fenilbutirato sódico. Ambos han sido identificados como inhibidores de la apoptosis neuronal y su acción conjunta reduce la muerte celular neuronal y el estrés oxidativo al disminuir el estrés en el retículo endoplasmático (RE) y la disfunción mitocondrial^(5,10).

La aprobación de este fármaco se basó en los resultados de un ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego de fase II (CENTAUR) que probó la seguridad y eficacia de la combinación de ambos fármacos a dosis fija. Los resultados de dicho estudio mostraron que se produjo una ralentización de la progresión de la enfermedad (medida por la ALSFRS-R) en aproximadamente un 25% en comparación con el grupo placebo. De igual manera, el grupo de intervención tuvo una mediana de supervivencia global superior, siendo esta de 6,5 meses ^(5,10).

El estrés oxidativo y la excitotoxicidad son, principalmente, los procesos a los cuales se han orientado los fármacos que han sido aprobados por la FDA. Por lo tanto, enfocarse en otros mecanismos de la enfermedad puede ser clave para identificar nuevos fármacos que permitan contar con nuevas terapias o incluso, medicamentos más efectivos ⁽⁴⁾.

En las últimas décadas, una multitud de terapias farmacológicas experimentales han demostrado retrasar la progresión de la enfermedad, pero no han logrado demostrar su eficacia en ensayos clínicos o aún se encuentran en ensayos de fase I-III ⁽⁵⁾.

Hasta el momento, los diferentes estudios científicos realizados no han sido concluyentes en cuanto al descubrimiento de un fármaco que cure la enfermedad. Por

ello, el presente trabajo se plantea como objetivo el estudio de si los nuevos fármacos que están siendo investigados serán eficaces para el tratamiento de la ELA.

3. OBJETIVOS:

El objetivo principal del presente trabajo es dar a conocer los fármacos que están siendo desarrollados y cuál de ellos muestra unos resultados alentadores en el tratamiento de la ELA.

Como un objetivo secundario nos planteamos describir el funcionamiento de estos nuevos fármacos.

4. MATERIAL Y MÉTODOS:

El diseño del actual estudio consiste en una revisión bibliográfica siguiendo metodología científica, en la cual se ha realizado un análisis exhaustivo de diferentes artículos de investigación a nivel internacional, contando con estudios observacionales, ensayos clínicos aleatorizados y revisiones bibliográficas.

4.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en la base de datos Pubmed, analizando las publicaciones realizadas en los últimos 5 años. Los descriptores utilizados en MeSH han sido: "Amyotrophic Lateral Sclerosis" y "Drug therapy", utilizando el operador AND.

Al realizar la búsqueda, se obtuvieron 33 artículos.

4.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Los criterios de inclusión que se tuvieron en cuenta para la selección de las diferentes publicaciones fueron:

- Los idiomas elegidos en la búsqueda de los estudios fueron el español y el inglés.
- La búsqueda fue acotada entre el 1/01/2018 al 1/05/2023.
- Se consideraron aquellos estudios que se centraban en los tratamientos farmacológicos utilizados hasta el momento, así como, los fármacos emergentes y los que se encuentran en investigación para tratar la enfermedad.

Los criterios de exclusión consistieron en:

- Se excluyeron estudios que hacían referencia al manejo de síntomas de la ELA, los cuales no se centraban en investigar tratamientos farmacológicos orientados a tratar la enfermedad en su origen.

Una vez realizada la lectura completa de los artículos, se seleccionaron 23 de los mismos, los cuales cumplían con los criterios de selección y las condiciones requeridas para esta revisión, siguiendo rigurosamente la metodología científica, así como evitando sesgos.

4.3 ANÁLISIS DE DATOS:

Se realizó la extracción de datos de los mismos. Para ello, se utilizó una tabla con el objetivo de clasificar los artículos seleccionados y, de esta manera, ordenar las evidencias con las que contamos y resumir el proceso de revisión. La tabla se configuró de manera que, se distribuyeron los diferentes estudios y para cada uno de ellos se

consideraron los principales resultados, fuente, autores, título del artículo, revista, metodología, diseño y la muestra.

5. RESULTADOS

5.1 Fármacos en estudio

Metilcobalamina

Un ensayo clínico aleatorizado de fase III, realizado en Japón en 2017, demostró que la metilcobalamina, una forma activa de la vitamina B12, a altas dosis ralentiza significativamente la progresión clínica de la ELA en fases iniciales de la enfermedad con una progresión moderada. Reduce la denervación y debilidad muscular. Por lo tanto, prolonga la supervivencia y retrasa la progresión sintomática de la enfermedad cuando se administra en una fase temprana (≤ 12 meses tras el inicio de los síntomas). El criterio de valoración principal fue el cambio en la puntuación total de la ALSFRS-R desde el inicio del estudio hasta la semana 16 en el conjunto de análisis completo. En el grupo de intervención con la administración de la metilcobalamina obtuvieron un descenso de 2,66 puntos en la escala, mientras que en el grupo placebo descendieron 4,63 puntos, siendo esta puntuación peor ^(6,11,12,13,14).

Masitinib

Masitinib es un inhibidor oral de la tirosina quinasa que interviene en la neuroinflamación. Un ensayo clínico de fase II-III realizado en 394 pacientes, demostró una ralentización del descenso de la ALSFRS-R en una subpoblación de pacientes con ELA de "progresión normal" (descenso de la ALSFRS-R de menos de 1,1 puntos/mes), no siendo así en los de progresión rápida (ver Anexo: Tabla 1). Los resultados de este estudio demostraron, además, que masitinib combinado con riluzol podía ralentizar

significativamente el deterioro de las puntuaciones de la ALSFRS-R en un 27% (6,12,13,14,15).

Otro artículo analiza los datos de supervivencia global a largo plazo partiendo de este estudio anterior, con un seguimiento medio de 75 meses desde el diagnóstico. Sus resultados muestran que masitinib, administrado vía oral podría prolongar la supervivencia en más de 2 años y reducir el riesgo de muerte en al menos un 44% en comparación con el grupo placebo, siempre que el tratamiento se inicie en una fase temprana de la enfermedad, es decir, antes de que se produzca un deterioro grave de la funcionalidad ⁽¹⁶⁾.

Dimetilfumarato

En 2021 se realizó un ensayo clínico aleatorizado con 107 pacientes en total, los cuales fueron divididos en dos grupos, uno de intervención al que se le administró el dimetilfumarato y otro como grupo placebo (ver Anexo: Tabla 1). Los resultados mostraron que el fármaco no consiguió ralentizar el deterioro de la ALSFRS-R ni prolongar la supervivencia. Se observó una disminución del Índice Neurofisiológico (IN), un potente biomarcador de la progresión de la enfermedad en la ELA, aunque no de forma significativa. El descenso de la ALSFRS-R en ambos grupos fue relativamente lento, por lo que no se excluyó la posibilidad de que resultara beneficioso en pacientes con progresión rápida ^(14,17).

Reldesemtiv

En lo que se refiere a este fármaco, es un activador de la troponina musculoesquelética rápida de segunda generación. Un ensayo clínico de fase II controlado con placebo no logró alcanzar diferencias estadísticamente significativas en el descenso de la Capacidad Vital Lenta (SVC) en comparación con el grupo placebo después de 12 semanas. Sin embargo, un análisis post hoc que combinó los 3 grupos de tratamiento demostró una reducción del 27% en el deterioro de la SVC y del 25% en el deterioro de

la ALSFRS-R en comparación con el placebo. Además, el efecto se mantuvo durante 4 semanas tras la interrupción del tratamiento activo ^(12,14,18).

Utreloxastat

Un ensayo clínico aleatorizado de fase I evaluó la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de utreloxastat (ver Anexo: Tabla 1. Este fármaco puede clasificarse como un inhibidor redox-activo de la ferroptosis. Además, funciona como inhibidor de la 15-lipoxigenasa para reducir el estrés oxidativo y bloquear el agotamiento del glutatión reducido. En este estudio, basándose en el perfil de seguridad y en la farmacocinética de utreloxastat, se seleccionó la dosis de 250 mg dos veces al día administrada con alimentos. Su objetivo era seguir investigando el tratamiento de pacientes con ELA en un estudio de fase 2 aleatorizado y controlado con placebo para evaluar la seguridad y eficacia del fármaco. Los resultados respaldan el desarrollo de utreloxastat para el tratamiento de pacientes con ELA a una dosis de 250 mg dos veces al día administrada con alimentos ⁽¹⁹⁾.

RT001

El RT001 es un homólogo deuterado del ácido linoleico que hace que los ácidos grasos poliinsaturados de membrana sean resistentes a la peroxidación lipídica. De igual manera, se ha comprobado su eficacia contra el estrés oxidativo, el cual está presente en la ELA. Un estudio de protocolo de acceso ampliado dio a conocer la carga y la dosificación más adecuada en los ensayos clínicos contemporáneos sobre este fármaco. No obstante, diferentes factores limitaron la interpretación de resultados clínicos de este estudio. La muestra del estudio era pequeña contando con 16 pacientes con ELA, entre los cuales varios se encontraban en fases muy avanzadas de la

enfermedad en el momento de la inscripción. Por lo tanto, varios de ellos fallecieron o interrumpieron el tratamiento debido a la progresión de la enfermedad ⁽²⁰⁾.

5.2 Futuras terapias

Células madre

Dos artículos señalan a las células madre como una terapia prometedora para la ELA. Al convertirse en neuronas funcionales, estas células podrían sustituir a las neuronas dañadas o apoptóticas. Las células madre más comunes son las células hematopoyéticas o mononucleares, las neurales, pluripotentes inducidas y mesenquimales. Dos estudios sobre células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea se encuentran en fases avanzadas de ensayo en el contexto de la ELA. NurOwn®, es uno de los fármacos disponibles en un protocolo de acceso ampliado para pacientes que se inscribieron en el ensayo de fase III precedente. Aunque el criterio de valoración clínico no se alcanzó en el ensayo de fase III, los análisis de subgrupos de pacientes en estadios tempranos de la enfermedad (ALSFS-R 35), así como las mejoras de los biomarcadores de neuroinflamación, neurodegeneración y soporte de factores neurotróficos, resultaron prometedores. Lenzumestrocel (Neuronata-R® Inj), se está probando actualmente en un ensayo clínico de fase III con un número estimado de 115 participantes, sobre la base de los beneficios terapéuticos significativos durante al menos seis meses en pacientes con ELA notificados en el ensayo de fase II (ver Anexo: Tabla 1).

Algunas de las limitaciones de las terapias con células madre son el coste, el tiempo que requieren las administraciones repetidas, la naturaleza a menudo invasiva (intratecal, intramuscular o intramedular), la correcta integración en los circuitos neuronales correctos y los conocimientos técnicos para la administración del tratamiento ^(5,21).

Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales presentan una serie de ventajas, como la capacidad de dirigirse a proteínas incluso en estado mal plegado con gran especificidad y afinidad, una vida media prolongada y la posibilidad de conjugar con ellos otras moléculas.

Actualmente se están desarrollando ensayos clínicos de fase II centrados en el uso de anticuerpos monoclonales para tratar la ELA. Entre ellos un estudio está probando el anticuerpo monoclonal humano AL001 en la ELA asociada a C9orf72 (gen del marco de lectura abierta 72 del cromosoma 9) (ver Anexo: Tabla 1). Este se une al receptor de sortilina y aumenta los niveles de proteína progranulina (PGRN) en pacientes con este tipo de ELA.

Las mutaciones de pérdida de función de la PGRN están implicadas en la patogénesis tanto de la ELA como de la Demencia Frontotemporal, y el AL001 aumenta los niveles de PGRN mediante el bloqueo de la sortilina, que regula la endocitosis y la degradación de la PGRN. En algunos modelos animales, la PGRN ha reducido la TDP-43 (proteína nuclear crítica para la supervivencia de las células nerviosas) mutante y rescatado neuronas motoras. Las terapias inmunomoduladoras reflejan vías apasionantes y potencialmente prometedoras para tratar la ELA ^(5,21).

Gránulos de estrés

Los gránulos de estrés (SG) se definen como orgánulos sin membrana formados en células expuestas a estrés. Son una respuesta adaptativa, aunque cada vez hay más pruebas de que los SG anormales son la génesis de la acumulación de inclusiones patológicas en las enfermedades neurodegenerativas. De hecho, un rasgo distintivo de casi todos los pacientes con ELA es la presencia de cuerpos de inclusión citoplasmáticos que contienen TDP-43 dentro de las neuronas motoras que engloban proteínas asociadas a SG. Por lo tanto, los fármacos dirigidos a los SG pueden ser útiles

para el tratamiento de la ELA. Se ha descrito que la rapamicina, un conocido fármaco neuroprotector en múltiples modelos de enfermedad, incluida la ELA causada por TDP43, inhibe la formación de SG mediada por ELF4.

La trehalosa, un conocido potenciador de la autofagia y neuroprotector, es un activador de la autofagia independiente de mTOR (diana de rapamicina en células de mamífero). Esta podría promover eficazmente el desmontaje de los SG a través de la vía p-eIF2 α , lo que sugiere que tiene efectos neuroprotectores a través de la regulación de los SG. In vivo, el tratamiento con Trehalosa retrasa eficazmente la aparición de la enfermedad en ratones transgénicos con ELA asociada a SOD1 (superóxido dismutasa 1) mutante y aumenta su esperanza de vida en un 30%.

Por lo tanto, la Trehalosa puede ser un tratamiento novedoso y potencialmente eficaz para la ELA mediante la promoción de la eliminación autofágica de los SG patológicos⁽²²⁾.



Terapia génica

La terapia génica se ha revelado como una prometedora opción de tratamiento para los pacientes con ELA. Los esfuerzos de investigación se han trasladado recientemente a pacientes en los que se identificó el gen causante de la enfermedad y un mecanismo patológico vinculado. En concreto, se han iniciado ensayos clínicos con terapias génicas no virales para dos formas familiares de ELA: la ELA ligada a SOD1 de Cu/Zn y la forma más común de ELA causada por mutaciones en el gen C9orf72.

Los oligonucleótidos antisentido (ASO) son ácidos nucleicos monocatenarios cortos (13-25 nucleótidos) que se dirigen y unen selectivamente al ARNm, alterando su procesamiento o traducción. Estos no atraviesan la barrera hematoencefálica, aunque cuando se administran directamente en el LCR, se distribuyen por todo el cerebro y la

médula espinal. Esto ha respaldado su uso para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

Los resultados de un ensayo clínico de fase I confirmaron que la administración intratecal de ASO en humanos fue bien tolerada, sin eventos adversos graves. El SOD1-ASO, llamado Tofersen, fue entonces probado en un ensayo clínico de fase I/II, que mostró una reducción en los niveles de proteína SOD1 y una tendencia a ralentizar el deterioro clínico en pacientes tratados con ELA ligada a SOD1 (ver Anexo: Tabla 1).

Un estudio científico demostró que una única administración intraventricular de un ASO-C9orf72 que media la degradación de la ribonucleasa H podía reducir los focos de ARN y los agregados de dipéptidos y mejorar los déficits conductuales y cognitivos asociados a la expansión de la repetición C9orf72 en el modelo de ratón C9-450.

Algunos inconvenientes con respecto a los ASO es que su efecto podría quedar confinado a la médula espinal y, dado el papel de las células no neuronales en la ELA, podría ser necesaria una administración generalizada de la terapia en Sistema Nervioso Central (SNC) y otros tejidos, como el músculo esquelético. El uso de vectores virales y, en particular, de virus adenoasociados (AAV) con tropismo neural no presentará estos problemas, permitiendo una transferencia génica persistente y sistémica.

Los vectores más comunes para la terapia génica son los AAV, que pueden transducir neuronas para sustituir genes defectuosos en la médula espinal o silenciar genes mutantes tóxicos y sus derivados proteicos.

Se han realizado ensayos clínicos de terapia génica mediada por AAV utilizando diferentes métodos de administración, diferentes transgenes y enfoques terapéuticos (por ejemplo, factores de crecimiento como IGF-1 o GDNF, ARNm y antioxidantes), que aumentaron la supervivencia de la motoneurona, la función neuromuscular, retrasaron la aparición de los síntomas y disminuyeron la progresión de la enfermedad con un perfil de seguridad favorable.

Dos personas han sido tratadas con micro-ARN administrado por AAV con el objetivo de reducir los niveles de SOD1 y han proporcionado información relevante para seguir avanzando. Los vectores virales son muy prometedores para el tratamiento de la ELA (21,23).

6. DISCUSIÓN

Tras realizar la presente revisión de la literatura, se han dado a conocer una gran variedad de fármacos y terapias alternativas que están siendo investigadas para el tratamiento de la ELA.

El masitinib es uno de los fármacos a los que más referencia se hace en los artículos revisados como una futura potencial terapia para la ELA. En los resultados se observa que, tanto la administración de este fármaco como la de este junto al riluzol, enlentece el deterioro de la puntuación en la ALSFRS-R. Un dato relevante que aportan los estudios es que, el masitinib es más eficaz en fases tempranas de la enfermedad (6,12,13,14,15).

Varios artículos hacen referencia, de igual manera, a la metilcobalamina. Su administración a altas dosis frena la progresión clínica de la ELA en fases iniciales de la enfermedad con una progresión moderada (6,11,12,13,14). En este fármaco al igual que en el masitinib, se debe resaltar que su eficacia es mayor cuando se comienza a administrar en fases tempranas de la enfermedad. De esta manera prolonga la supervivencia y retrasa la progresión sintomática de la ELA.

El reldesemtiv es otro fármaco prometedor, el cual cuenta con resultados beneficiosos en la evidencia científica. Tras un primer ensayo clínico sin resultados concluyentes, se realizó un análisis del mismo dando a conocer datos favorables sobre la SVC y la ALSFRS-R (12,14,18).

En cuanto al resto de fármacos mencionados, como el dimetilfumarato, utreloxastat y RT001, no han sido estudiados tan exhaustivamente como los anteriores, en lo que se refiere al tratamiento de la ELA. Los artículos revisados al respecto no aportan datos significativos, ya que no han conseguido demostrar su eficacia en el tratamiento de la enfermedad, debido a la escasa muestra principalmente ^(14,17,19). Es necesario que se continúen realizando estudios científicos centrados en estos fármacos para comprobar los beneficios que pueden aportar a los pacientes con ELA.

Por otro lado, como futuras terapias innovadoras para la ELA, las células madre, los anticuerpos monoclonales, los gránulos de estrés y la terapia génica son tratamientos prometedores a través de los cuales se intervendría en el proceso degenerativo de la enfermedad, por ejemplo, modificando genes involucrados en su patogénesis ^(21,22,23). Resulta indispensable la realización de nuevos ensayos clínicos que profundicen sobre el efecto de estas terapias en la ELA. Hasta el momento, han sido mayormente llevadas a cabo en modelos de animales y ratones transgénicos. Además, algunas de sus desventajas son el coste, las vías de administración invasivas (intratecal, intramuscular o intramedular), la correcta integración en los circuitos neuronales correctos y los conocimientos técnicos para la administración del tratamiento, así como el tiempo que requieren las diferentes administraciones.

Es importante señalar que tras la revisión de la literatura no se han encontrado fármacos que representen una cura para la ELA. Actualmente las terapias que están bajo investigación logran retrasar el avance de la enfermedad y aumentar la esperanza de vida.

7. CONCLUSIONES:

Existe una gran variedad de tratamientos siendo investigados actualmente para tratar la ELA. Dentro de ellos, los que destacan en la literatura científica tras realizar la presente revisión bibliográfica son el masitinib y la metilcobalamina. No obstante, la realización de nuevos estudios de investigación es necesaria para consolidar la información obtenida hasta el momento, y de esta manera, poder contar con nuevos fármacos eficaces para el tratamiento de la ELA.



8. BIBLIOGRAFÍA

1. Nowicka N, Juranek J, Juranek JK, Wojtkiewicz J. Risk factors and emerging therapies in amyotrophic lateral sclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(11):2616. doi:10.3390/ijms20112616
2. Ustyantseva EI, Medvedev SP, Zakian SM. Studying ALS: Current approaches, effect on potential treatment strategy. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2020;195–217. doi:10.1007/978-3-030-41283-8_11
3. Oskarsson B. Amyotrophic lateral sclerosis: An update for 2018 - mayo clinic proceedings [Internet]. 2018 [cited 2024 Jan 14]. Available from: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(18\)30266-0/pdf](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(18)30266-0/pdf)
4. Mead RJ, Shan N, Reiser HJ, Marshall F, Shaw PJ. Amyotrophic lateral sclerosis: A neurodegenerative disorder poised for successful therapeutic translation. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2022;22(3):185–212. doi:10.1038/s41573-022-00612-2
5. Tzeplaeff L, Wilfling S, Requardt MV, Herdick M. Current state and future directions in the therapy of ALS. *Cells*. 2023;12(11):1523. doi:10.3390/cells12111523
6. Xu X, Shen D, Gao Y, Zhou Q, Ni Y, Meng H, et al. A perspective on therapies for amyotrophic lateral sclerosis: Can disease progression be curbed? *Translational Neurodegeneration*. 2021;10(1). doi:10.1186/s40035-021-00250-5

7. Saitoh Y, Takahashi Y. Riluzole for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegenerative Disease Management*. 2020 Dec;10(6):343–55. doi:10.2217/nmt-2020-0033
8. Jaiswal MK. Riluzole and Edaravone: A tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs. *Medicinal Research Reviews*. 2018 Aug 12;39(2):733–48. doi:10.1002/med.21528
9. Yoshino H. Edaravone for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2019 Feb 27;19(3):185–93. doi:10.1080/14737175.2019.1581610
10. Paganoni S, Hendrix S, Dickson SP, Knowlton N, Macklin EA, Berry JD, et al. Long-term survival of participants in the centaur trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & Nerve*. 2020 Oct 30;63(1):31–9. doi:10.1002/mus.27091
11. Oki R, Izumi Y, Fujita K, Miyamoto R, Nodera H, Sato Y, et al. Efficacy and safety of ultrahigh-dose methylcobalamin in early-stage amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurology*. 2022 Jun 1;79(6):575. doi:10.1001/jamaneurol.2022.0901
12. Chiò A, Mazzini L, Mora G. Disease-modifying therapies in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropharmacology*. 2020 May;167:107986. doi:10.1016/j.neuropharm.2020.107986
13. Barp A, Gerardi F, Lizio A, Sansone VA, Lunetta C. Emerging drugs for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: A focus on recent phase 2 trials. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2020 Apr 2;25(2):145–64. doi:10.1080/14728214.2020.1769067

14. Jiang J, Wang Y, Deng M. New Developments and opportunities in drugs being trialed for amyotrophic lateral sclerosis from 2020 to 2022. *Frontiers in Pharmacology*. 2022 Nov 28;13. doi:10.3389/fphar.2022.1054006
15. Corcia P, Beltran S, Bakkouche SE, Couratier P. Therapeutic news in Als. *Revue Neurologique*. 2021 May;177(5):544–9. doi:10.1016/j.neurol.2020.12.003
16. Mora JS, Bradley WG, Chaverri D, Hernández-Barral M, Mascias J, Gamez J, et al. Long-term survival analysis of masitinib in amyotrophic lateral sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2021 Jan;14:175628642110303. doi:10.1177/17562864211030365
17. Vucic S, Henderson RD, Mathers S, Needham M, Schultz D, Kiernan MC. Safety and efficacy of dimethyl fumarate in ALS: Randomised controlled study. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2021 Sept 3;8(10):1991–9. doi:10.1002/acn3.51446
18. Shefner JM, Andrews JA, Genge A, Jackson C, Lechtzin N, Miller TM, et al. A phase 2, double-blind, randomized, dose-ranging trial of *reldesemtiv* in patients with ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2020 Sept 24;22(3–4):287–99. doi:10.1080/21678421.2020.1822410
19. Gao L, Giannousis P, Thoolen M, Kaushik D, Latham J, Tansy A, et al. First-in-human studies of pharmacokinetics and safety of Utreloxastat (PTC857), a novel 15-lipoxygenase inhibitor for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2022 Dec 14;12(2):141–51. doi:10.1002/cpdd.1203

20. Yerton M, Winter A, Kostov A, Lieberman C, Gelevski D, Weber H, et al. An expanded access protocol of rt001 in amyotrophic lateral sclerosis—initial experience with a lipid peroxidation inhibitor. *Muscle & Nerve*. 2022 Jul 29;66(4):421–5. doi:10.1002/mus.27672
21. Johnson SA, Fang T, De Marchi F, Neel D, Van Weehaeghe D, Berry JD, et al. Pharmacotherapy for amyotrophic lateral sclerosis: A review of approved and upcoming agents. *Drugs*. 2022 Sept;82(13):1367–88. doi:10.1007/s40265-022-01769-1
22. Hu L, Mao S, Lin L, Bai G, Liu B, Mao J. Stress granules in the spinal muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis: The correlation and promising therapy. *Neurobiology of Disease*. 2022 Aug;170:105749. doi:10.1016/j.nbd.2022.105749
23. Cappella M, Ciotti C, Cohen-Tannoudji M, Biferi MG. Gene therapy for ALS—A perspective. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Sept 6;20(18):4388. doi:10.3390/ijms20184388

9. ANEXOS: Tabla 1. Datos e información de los artículos seleccionados para la revisión

Tratamientos Farmacológicos	Autores	Fuente	Artículo	Año	Revista	Metodología	Diseño	Muestra
Fármacos utilizados actualmente	Tzeplaeff L, et al	Pubmed	Current state and future directions in the therapy of ALS	2023	Cells	Cualitativo	Revisión sistemática	Riluzol: n=155 Edaravona: n=137 Fenilbutirato sódico/taurursodiol: n=137
	Yoshino, Hiide	Pubmed	Edavarone for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis	2019	Expert review of neurotherapeutics	Cualitativo	Revisión sistemática	n=206 n=137
	Jaiswal, Manoj K.	Pubmed	Riluzole and edaravone: a tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs	2018	Medicinal Research Reviews	Cualitativo	Estudio descriptivo	Riluzol: n=155 n=959 Edaravona: n=137
	Oskarsson B, et al	Pubmed	Amyotrophic Lateral Sclerosis: an update for 2018	2018	Mayo clinic proceedings	Cualitativo	Revisión sistemática	n=139
	Saitoh Y, et al	Pubmed	Riluzole for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis	2020	Neurodegenerative Disease Management	Cualitativo	Revisión sistemática	n=195 n=168
	Paganoni S, et al	Pubmed	Long-term survival of participants in the CENTAUR trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol in amyotrophic lateral sclerosis	2020	Muscle and nerve	Cuantitativo	Ensayo clínico aleatorizado	n=137
			phenylbutyrate-taurursodiol in amyotrophic lateral sclerosis					
Fármacos en estudio	Shefner Jeremy M, et al	Pubmed	A phase 2, double-blind, randomized, dose-ranging trial of riluzole in patients with ALS.	2021	Amyotrophic Lateral Sclerosis and frontotemporal degeneration	Método mixto	Ensayo clínico aleatorizado	n=458
	Mead Richard J., et al	Pubmed	Amyotrophic Lateral Sclerosis: a neurodegenerative disorder poised for successful therapeutic translation	2023	Nature reviews drug discovery	Cualitativo	Revisión sistemática	n=258
	Yerton M, et al	Pubmed	An expanded Access protocol of riluzole in Amyotrophic Lateral Sclerosis-Initial experience with a lipid peroxidation inhibitor.	2022	Muscle and Nerve	Cualitativo	Protocolo de acceso ampliado	n=16
	Chiò A, et al	Pubmed	Disease-modifying therapies in amyotrophic lateral sclerosis	2020	Neuropharmacology	Cualitativo	Artículo científico	-
	Barp A, et al	Pubmed	Emerging Drugs for the Treatment	2020	Expert Opinion on Emerging Drugs	Cualitativo	Revisión sistemática	n=20-240 (varios estudios)

			of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Focus on Recent Phase 2 Trials					
	Gao L, et al	Pubmed	First-in-human studies of pharmacokinetics and safety of Utreloxastat (PTC857), a novel 15-Lipoxygenase inhibitor for the treatment of Amyotrophic Lateral Sclerosis	2023	American College of clinical Pharmacology	Método mixto	Ensayo Clínico Aleatorizado	n=82
	Cappella M, et al	Pubmed	Gene therapy for ALS-A Perspective	2019	International Journal of molecular sciences	Cualitativo	Revisión sistemática	-
	Mora Jesus S, et al	Pubmed	Long-term survival analysis of masitinib in amyotrophic lateral sclerosis	2021	Therapeutic Advances in Neurological Disorders	Cuantitativo	Ensayo clínico aleatorizado	n=84
	Jiang J, et al	Pubmed	New developments and opportunities in drugs being trialed for amyotrophic lateral sclerosis from 2020 to 2022	2022	Frontiers in Pharmacology	Cualitativo	Revisión sistemática	n=22-495 (varios estudios)
	Vucic S, et al	Pubmed	Safety and efficacy of dimethyl fumarate in ALS: randomised controlled study	2021	Annals of clinical and Translational Neurology	Método mixto	Ensayo clínico aleatorizado	n=107
	Oki R, et al	Pubmed	Efficacy and safety of ultrahigh-dose Methylcobalamin in early-stage Amyotrophic Lateral Sclerosis: a randomized clinical trial	2022	JAMA Neurology	Método mixto	Ensayo Clínico Aleatorizado	n=130
	Corcia P, et al	Pubmed	Therapeutic news in ALS	2021	Revue neurologique	Cualitativo	Revisión sistemática	Tamoxifeno: n=18 Masitinib: n=394 Deferiprona: n=240
	Hu L, et al	Pubmed	Stress granules in the spinal muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis: The correlation and promising therapy	2022	Neurobiology of disease	Cualitativo	Revisión sistemática	-
Futuras terapias	Xu X, et al	Pubmed	A perspective on therapies for amyotrophic lateral sclerosis:	2021	Translational neurodegeneration	Cualitativo	Revisión sistemática	n=959 n=206 n=137

			can disease progression be curbed?					
Tzeplaeff L, et al	Pubmed	Current state and future directions in the therapy of ALS	2023	Cells	Cualitativo	Revisión sistemática	Riluzol: n=959 Edaravona: n=137 Fenilbutirato: n=137 n=664	
Nowicka N, et al	Pubmed	Risk factors and emerging therapies in Amyotrophic Lateral Sclerosis	2019	International Journal of molecular sciencies	Cualitativo	Revisión sistemática	n=208	
Johnson Stephen A, et al	Pubmed	Pharmacotherapy for Amyotrophic Lateral Sclerosis: a review of approved and upcoming agents	2022	Drugs	Cualitativo	Revisión sistemática	Fenilbutirato/ Taurursodiol: n=137 Dextrometorfano y quinidina: n=60	





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

Elche, a 17/11/2023

Nombre del tutor/a	Eduardo De Puelles Martínez De la Torre
Nombre del alumno/a	Gabriel Herrera Fajardo
Tipo de actividad	Sin implicaciones ético-legales
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Tratamientos farmacológicos en la Esclerosis Lateral Amiotrófica. Una revisión bibliográfica.
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	231025105349
Código de autorización COIR	TFG.GME.EDPMDLT.GHF.231025
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Tratamientos farmacológicos en la Esclerosis Lateral Amiotrófica. Una revisión bibliográfica.** 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/>

