

Actualización de Ensayos Clínicos activos para Ehlers-Danlos y otras colagenopatías

Diciembre 2020



Resumen de ensayos clínicos

Esta tabla resumen incluye los 9 ensayos clínicos para Ehlers-Danlos y otras colagenopatías que actualmente están reclutando pacientes. Además, se indica la página en la que se detalla el estudio, los objetivos y los criterios de inclusión/exclusión.

Este documento se completa con un anexo (páginas 26 y 27) de los ensayos clínicos que solo reclutan pacientes mediante invitación, están activos pero no reclutan, o bien no se conoce el estatus del ensayo.

Acrónimo	Enfermedades	Tipo	País	Finalización	Pág.
FUCHSIA FR	1. SED 2. Displasia Fibromuscular	Interventional	Francia	Marzo 2020	4-5
VITALISED	SED de tipo Hiper móvil (hEDS)	Interventional	Francia	Mayo 2021	6-8
EDS	Síndrome de Ehlers-Danlos (SED)	Interventional	Francia	Octubre 2021	9-10
POTSKog	1. Insuficiencia Autonómica 2. Disautonomía 3. Deterioro Cognitivo 4. SED 5. Síndrome de taquicardia postural 6. Fallo autonómico puro	Interventional	Alemania	Abril 2022	11-12
TPD	1. SED 2. Síndrome de dolor regional complejo 3. Síndrome de dolor musculoesquelético amplificado 4. Dolor lumbar 5. Fibromialgia 6. Dolor crónico generalizado	Interventional	Estados Unidos	Julio 2023	13-15
ProANS	1. Neuropatía autonómica 2. SED de tipo hiper móvil 3. Neuropatía de fibras pequeñas 4. Síndrome de taquicardia postural	Observational	Alemania	Septiembre 2024	16-17

<p>TAA</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aortopatías 2. Aneurisma de la aorta torácica 3. Enfermedad de la válvula aórtica 4. Enfermedad de la aorta torácica 5. Disección de la aorta torácica 6. Rotura de la aorta torácica 7. Enfermedad de la aorta ascendente 8. Enfermedad de la aorta descendente 9. Aneurisma de la aorta ascendente 10. Síndrome de aorta descendente (síndromes de Marfan, Loeys-Dietz, Ehlers-Danlos, Shprintzen-Goldberg, Turner, PHACE) 11. Cutis laxa autosómico recesivo 12. Aracnodactilia contractural congénita 13. Síndrome de tortuosidad arterial 	Observational	Estados Unidos	Diciembre 2028	18-20
<p>CARPE CMD</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Aneurismas aórticos complejos 2. Aneurismas toracoabdominales 3. Aneurismas pararenales 4. Aneurismas yuxtarenales 5. Síndrome de Marfan 6. SED 7. Síndrome de Loeys-Dietz 	Interventional	Estados Unidos	Marzo 2030	21-23
<p>NTC 04666896</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. SED tipo 3 2. Síndrome de hiper movilidad 3. Subluxación multidireccional del hombro 	Interventional	Bélgica	Enero 2031	24-26

*Nota: Este documento ha sido elaborado por Asesoramiento Genético S.L (CONGEN) y revisado por la **Dra. Carmen Garrido***

Ensayo Clínico: FUCHSIA-FR

Fecha inicio: 23-Julio-2018
Última actualización: 13-Marzo-2019
Fecha estimada de finalización: Marzo 2020
Estado: Reclutando
País: Francia

Breve resumen

La ecografía de ultra alta frecuencia puede ser útil en el campo de la investigación vascular, dada su capacidad para caracterizar con precisión el grosor y la ultraestructura de la pared arterial. En pacientes con displasia fibromuscular (FMD), puede ayudar a identificar el patrón de "triple señal" en la pared arterial carotídea, mientras que en el síndrome de Ehlers Danlos vascular (V-EDS) puede ayudar a medir con precisión el grosor de la íntima-media carotídea, que puede ser extremadamente pequeño y difícil de medir con equipamiento estándar. Además, se pueden identificar características novedosas en arterias de tamaño pequeño a mediano mediante ultrasonido de frecuencia ultra alta. El objetivo principal de este estudio es **demostrar que la ecografía de ultra alta frecuencia tiene la misma precisión que la ecografía estándar** para la identificación de "triple señal" en la arteria carótida de la fiebre aftosa. Los objetivos secundarios de este estudio son **evaluar el grosor de la íntima-media carotídea, radial y digital**, la ultraestructura de la pared y la distensibilidad en 60 pacientes con fiebre aftosa y en 30 pacientes con V-EDS.

Tipo de estudio: INTERVENCIONISTA

Se evaluará la concordancia para el grosor de la íntima-media carotídea en el síndrome de Ehlers Danlos vascular y para la identificación de triple señal en la displasia fibromuscular.

Criterios de inclusión

Pacientes con FMD:

1. Pacientes de entre 18 y 80 años inclusive
2. Pacientes que ya han sido diagnosticados con fiebre aftosa de las arterias renales, arterias cervicales o cerebrales o disecciones coronarias espontáneas
3. Consentimiento informado firmado,
4. Paciente afiliado a una seguridad social.

Pacientes con EDS:

1. Pacientes de entre 18 y 80 años inclusive
2. Pacientes con diagnóstico previo de síndrome vascular de Ehlers-Danlos vascular
3. Consentimiento informado firmado,
4. Paciente afiliado a una seguridad social.

Criterios de exclusión

1. Personas a las que se refieren los artículos L. 1121-5 a L. 1121-8 y L. 1122-12 del Código de Salud Pública
2. Persona sujeta a un período de exclusión para otra investigación
3. Embarazo en curso
4. Alergias al gel de ultrasonido o lesiones cutáneas (eczema severo, heridas, etc.) que impiden la aplicación de la sonda ecográfica en la zona de interés.
5. Rechazo o incapacidad para leer información, firmar el consentimiento informado y no oponerse a la investigación, lingüística o psicológicamente
6. Enfermedad grave que pone en peligro la vida a corto y medio plazo

Mediciones

Concordancia entre la ecografía de frecuencia ultra alta y la ecografía estándar en la identificación de la "triple señal" en la pared de la arteria carótida común en la displasia fibromuscular [Marco de tiempo: hasta la finalización del estudio (un promedio de 30 minutos)]

La señal triple se define como la identificación visual de la interfaz acústica supernumeraria en la pared de la arteria carótida común; Se utilizarán estadísticas K.

Ensayo Clínico: VITALISED

Fecha inicio: 15-Julio-2019
Última actualización: 15-Julio-2019
Fecha estimada de finalización: Mayo 2021
Estado: Reclutando
País: Francia

Breve resumen

A falta de un consenso médico, el manejo actual del síndrome de Ehlers-Danlos tipo hiper movilidad (hEDS) sigue siendo muy especulativo. Es por eso que los investigadores quieren en este estudio demostrar la contribución beneficiosa de una **estrategia terapéutica innovadora que combina la reprogramación y la sustitución somatosensorial**. Esta terapia se basa principalmente en la sustitución somestésica que proporcionan las prendas de compresión (VC). De hecho, el puerto VC asociado con la estimulación del sistema somestésico a través de un programa específico de fisioterapia (es decir, centrado en la conciencia corporal a través del movimiento) podría potenciar la efectividad de la atención y, por lo tanto, mejorar su efecto beneficioso a largo plazo. El paciente podría así recuperar su movilidad, su independencia funcional y así aumentar considerablemente su calidad de vida. A partir de entonces, la práctica de una actividad física adaptada (APA), por la estimulación sensorial inducida y su carácter lúdico, permitirá al paciente preservar y sostener los beneficios de la toma de carga previamente realizada. La validación de este enfoque terapéutico ofrecería una solución eficaz que posteriormente podría proponerse a toda la profesión médica como soporte de referencia en el tratamiento de los hEDS. El objetivo de este trabajo es, por tanto, evaluar el efecto de un tratamiento específicamente orientado a la remediación somatosensorial.

Tipo de estudio: INTERVENCIONISTA

Este estudio planea incluir, durante un período de dos años, 40 pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos hipermóvil y 40 controles voluntarios sanos. Los pacientes serán seguidos por un período de un año dividido en 3 períodos de 4 meses, entre los cuales serán evaluados con el fin de cuantificar el impacto de la intervención realizada en cada etapa del protocolo.

Cada paciente se beneficiará sucesivamente: de una atención clásica, durante un período de 2 a 4 meses, luego será tratado con prendas compresivas o con prenda de baja compresión durante los próximos 4 meses en asociación con fisioterapia propioceptiva. Finalmente, los 4 últimos meses, el paciente participará en un APA con sesiones de baile fortaleciendo el diagrama corporal y sesiones de estiramiento.

Criterios de inclusión

Para EDS:

1. Sujetos de 18 a 40 años,
2. Pacientes con SEDh recién diagnosticados hace menos de 2 años según criterios internacionales de 2017,
3. Tener un índice de masa corporal (IMC) de menos de 30,
4. Afiliado a un régimen de seguridad social,
5. Haber leído el documento informativo y haber dado por escrito su consentimiento libre e informado para participar en el estudio.

Para controles sanos:

1. Sujetos de 18 a 40 años,
2. Tener un índice de masa corporal (IMC) de menos de 30,
3. Tener una puntuación de Beighton <5 (sin hipermovilidad articular),
4. Tener fuerza muscular normal
5. Afiliado a un régimen de seguridad social,
6. Haber leído el documento informativo y haber dado por escrito su consentimiento libre e informado para participar en el estudio.

Criterios de exclusión

Para EDS:

1. Sujetos menores de 18 años,
2. Fisioterapia propioceptiva (tipo plataforma Huber 360, LPG) en curso o ya realizada,
3. tratamiento previo de hEDS capaz de limitar los efectos de la rehabilitación (p. ej., ortodoncia, ortóptica),
4. Diagnóstico de otras anomalías del tejido conectivo,
5. Prescripción anterior de prendas de compresión,
6. Mujeres embarazadas o lactantes,
7. Falta de anticoncepción eficaz durante el período de estudio para las mujeres
8. Persona bajo tutela o curaduría, o privada de libertad por decisión judicial o administrativa,
9. Imposibilidad física o mental de aceptar participar en el estudio,
10. Alergia conocida a uno de los componentes de las prendas de compresión,
11. Discapacidad motriz incapacitante o limitación del rendimiento de pruebas motoras y psicomotoras
12. Participación simultánea en otro estudio clínico.

Para controles sanos:

1. Sujetos menores de 18 años,
2. Historia de trastornos vasculares, neurológicos, musculoesqueléticos o vestibulares,
3. Tener trastornos ortopédicos, ortopédicos u ortodónticos,
4. Historia previa o enfermedad progresiva de afección vascular, oftalmológica, neurológica, musculoesquelética o vestibular
5. Mujeres embarazadas o lactantes,
6. Persona bajo tutela o curaduría, o privada de libertad por decisión judicial o administrativa,
7. Imposibilidad física o mental de aceptar participar en el estudio,
8. Participación simultánea en otro estudio clínico.

Mediciones

El principal criterio de evaluación es la complejidad del control postural después de 8 meses de tratamiento (M8) mediante un análisis de las fluctuaciones posturales de la organización (es decir, análisis de los desplazamientos del centro de presión en las plataformas de fuerza).

Ensayo Clínico: EDS

Fecha inicio: 14-Junio-2019
Última actualización: 10-Noviembre-2020
Fecha estimada de finalización: Octubre 2021
Estado: Reclutando
País: Francia

Breve resumen

Los estudios han demostrado la existencia de un déficit propioceptivo en pacientes con Síndrome de Ehlers Danlos (EDS) (patología genética del tejido conectivo con hipermovilidad, inestabilidad articular multifactorial). Un estudio de 2010 mostró una mejora cualitativa de la discapacidad al usar prendas de compresión (GC) en esta patología, particularmente en los campos de la propiocepción y el equilibrio. El propósito de este estudio es cuantificar el efecto del GC sobre el equilibrio estático en bipedestación en pacientes con SED.

Tipo de estudio: INTERVENCIONISTA

Cada paciente se beneficiará de 2 evaluaciones posturológicas, a saber, sin GC (tratamiento A) y con GC (tratamiento B). Los pacientes serán asignados aleatoriamente a 2 grupos con la secuencia AB o BA aleatoria. Para cada evaluación se realizará una medición con los ojos abiertos y cerrados. Se realizará una evaluación del equilibrio clínico mediante la prueba de Berg para cada condición. Se evaluará la variación en la velocidad de desplazamiento del "centro de presión" con y sin prendas de compresión. Cada evaluación se realizará de acuerdo con el siguiente protocolo:

- Evaluación del dolor
- Prueba de Berg
- Una prueba por condición comenzando con los ojos abiertos
- Instrucciones estandarizadas:
- Descanse unos 15 minutos (lavado) entre cada prueba.
- Ambas condiciones se probarán el mismo día.
- Evaluación en un entorno libre de interferencias visuales y audibles.

Criterios de inclusión

1. Pacientes con SED mayores de 18 años caminando sin asistencia técnica.
2. Los pacientes deberán ser diagnosticados tanto durante la entrevista (presencia de antecedentes familiares, hipermovilidad e inestabilidad articular que lleva años evolucionando) como con una guía de análisis desde EDS hasta AP-HP.
3. La puntuación de Beighton debe ser 5/9 o superior.
4. Libre de cualquier otra patología que pueda tener un impacto en el equilibrio.
5. Paciente con GC como parte de su manejo del SED
6. Comprensión suficiente para comprender los objetivos del estudio y dar su consentimiento.
7. Paciente afiliado o beneficiario de un régimen de seguridad social
8. Alergias a uno de los componentes (Poliamida y Elastano) del CG
9. Prendas de compresión recientes de menos de 6 meses.

Criterios de exclusión

1. Paciente tutelado, curadores, protección judicial.
2. Es probable que la comorbilidad influya en el equilibrio.
3. Dolor significativo (evaluado por el paciente) inducido por el uso de GC.
4. Cualquier evento agudo requiere el aplazamiento de la evaluación para asegurar que la evolución del paciente se encuentra en las condiciones habituales.
5. Cualquier patología aguda que afecte al sistema musculoesquelético y / o al estado general.
6. Embarazo / lactancia
7. Prendas de compresión mayores de 6 meses.

Mediciones

Se evaluará la variación en la velocidad de desplazamiento del "centro de presión" (COP) con prendas de compresión (15 minutos). Cada paciente se beneficiará de 2 evaluaciones posturológicas, a saber, sin GC (tratamiento A) y con GC (tratamiento B).

Se evaluará la variación en la velocidad de desplazamiento del "centro de presión" sin prendas de compresión (30 minutos).

Ensayo Clínico: POTSKog

Fecha inicio: 21-Septiembre-2018
Última actualización: 10-Noviembre-2020
Fecha estimada de finalización: Abril 2022
Estado: Reclutando
País: Alemania

Breve resumen

Las personas con POTS (síndrome de taquicardia postural ortostática), neuropatía autónoma autoinmune (AAN), insuficiencia autónoma pura (PAF), SFN y síndrome de Ehlers Danlos (EDS) no solo sufren síntomas ortostáticos como mareos, dolor de cabeza, dolor de cuello, visión borrosa o (pre) síncope. También experimentan déficits de atención y concentración (más precisamente déficits en perspectiva selectiva, velocidad operativa, funciones ejecutivas y rendimiento de la memoria) principalmente en posición erguida. Existen pocos estudios sobre el deterioro cognitivo en neuropatías autónomas, su frecuencia, etiología y terapia. Muchos pacientes preocupados, especialmente con POTS, informan déficit de atención y "confusión mental" con problemas en su vida diaria y laboral, predominantemente en una postura erguida. No existen terapias médicas o sintomáticas específicas. El tratamiento médico con Modafinil se discute y forma parte de un estudio actual en el Centro de Disfunción Autonómica de Vanderbilt. Los investigadores quieren investigar **si existen problemas de concentración, atención y / o disfunción cognitiva** en personas con **POTS, AAN, SFN y EDS** en comparación con controles sanos (HC). Por lo tanto, los investigadores utilizan pruebas clínicas, autónomas y neuropsicológicas detalladas en diferentes posiciones corporales (acostado, sentado y de pie) como también terapia aguda (cruce de piernas).

Tipo de estudio: INTERVENCIONISTA

Como contra-maniobra se cruzarán las piernas y se realizarán pruebas cognitivas. El estudio tiene tres brazos:

1. **Sin intervención:** mentir. Las pruebas cognitivas se realizan durante la mentira en todos los grupos (SFN, AAN, EDS, POTS y controles)
2. **Sin intervención:** de pie. Las pruebas cognitivas se realizan durante la bipedestación activa en todos los grupos (SFN, AAN, EDS, POTS y controles)
3. **Experimental:** piernas cruzadas. Las pruebas cognitivas se realizan durante el cruce de piernas en todos los grupos (SFN, AAN, EDS, POTS y controles)

Criterios de inclusión

1. Paciente AAN, SFN, hEDS, POTS o control saludable de entre 18 y 60 años
2. Diagnóstico en nuestra clínica en base a anamnesis, datos clínicos como examen neurológico, mesa basculante, QST, biopsia de piel, valores de noradrenalina, vitamina B12, anticuerpos

Criterios de exclusión (para todos los brazos)

1. Embarazo, falta de edad, insuficiencia cardíaca grave, estimulación cerebral profunda, marcapasos, consumo de drogas, polineuropatía de fibras grandes para controles
2. Medicamentos que influyen en la presión arterial, enfermedades psiquiátricas, síncope o mareos, trastornos neurológicos, esp. polineuropatía, demencia, deficiencia de vitamina o hierro

Mediciones

Se medirá la función cognitiva: Stroop, TMT A y B [Marco de tiempo: durante la intervención (cruce de piernas)]. Cambio de los resultados de las pruebas de función cognitiva acostado en comparación con estar de pie y cruzar las piernas.

Otras medidas secundarias: Cambio de presión arterial (mmHg), Cambio entre la presión arterial acostada en comparación con estar de pie y cruzar las piernas, Cambio de frecuencia cardíaca (B / min), Cambio entre la frecuencia cardíaca acostado en comparación con estar de pie y cruzar las piernas, velocidad del flujo sanguíneo cerebral y Cambio entre el flujo sanguíneo cerebral en comparación con estar de pie y cruzar las piernas.

Ensayo Clínico: TPD

Fecha inicio: 27-Septiembre-2018
Última actualización: 31-Enero-2020
Fecha estimada de finalización: Julio 2023
Estado: Reclutando
País: Estados Unidos

Breve resumen

El **dolor** tanto en los jóvenes como en los adultos es una experiencia compleja, subjetiva y personal, y no se comprende bien. Una dimensión particularmente desconcertante de algunas formas de dolor es la tendencia del dolor a extenderse fuera de un sitio del cuerpo afectado a un lugar adyacente, y luego a sitios del cuerpo no afectados. Un dolor tan generalizado puede reflejar una sintonización espacial alterada del procesamiento somatosensorial, de modo que la inhibición lateral se reduce, lo que permite que el dolor se propague. Hasta la fecha, no existen terapias que estén diseñadas específicamente para disminuir o incluso revertir la propagación espacial del dolor. Sin embargo, el entrenamiento en la discriminación de dos puntos tiene el potencial de reajustar los aspectos espaciales del procesamiento somatosensorial y puede representar una nueva terapia para el dolor generalizado.

Objetivo 1. ¿Los jóvenes con dolor crónico han alterado la sintonización espacial del procesamiento somatosensorial? Las deficiencias en la discriminación táctil de dos puntos se han observado durante mucho tiempo en adultos con dolor crónico, pero estas deficiencias siguen estando poco documentadas en pacientes pediátricos con dolor crónico. Para determinar si existen tales déficits, los jóvenes con dolor crónico y los jóvenes sanos se someterán a una evaluación de umbrales de discriminación de dos puntos.

Objetivo 2. ¿El entrenamiento en discriminación de dos puntos resulta en una disminución del dolor y la discapacidad en los jóvenes con dolor somático? Después de la caracterización inicial de los umbrales de discriminación táctil, los jóvenes con dolor crónico participarán en múltiples sesiones de entrenamiento de discriminación de dos puntos o de una condición de control de la atención dirigida



especialmente de un solo punto. La formación implicará hasta 9 sesiones adicionales. La eficacia del entrenamiento se evaluará mediante 1) reducciones en la extensión espacial del dolor, 2) reducciones en la intensidad del dolor y el malestar, y 3) reducciones en la discapacidad relacionada con el dolor.

Tipo de estudio: INTERVENCIONISTA (Fase 1)

Entrenamiento de discriminación de dos puntos: El entrenamiento de umbral de discriminación de dos puntos (TPD) se puede realizar 1) en ubicaciones espaciales alejadas del dolor, 2) en ubicaciones espaciales adyacentes a la región del dolor y / o 3) en ubicaciones espaciales en el sitio de dolor, si el participante lo tolera. TPD se define como la distancia más pequeña entre dos puntos en la que alguien puede reconocer dos puntos, y no uno, tocando su piel. Como tal, esta es una prueba de la capacidad de uno para identificar la estimulación separada de dos áreas discretas y se basa en gran medida en la inhibición lateral. Se colocarán suavemente calibradores mecánicos de alta precisión sobre la piel y se aumentará / disminuirá la distancia entre las puntas. Después de repetidas disminuciones y aumentos en la distancia entre las puntas, la TPD se considerará como la distancia a la que los participantes informan constantemente dos puntos en lugar de uno. Los estímulos de un punto se intercalarán para que sirvan como condición de control. Los participantes serán informados inmediatamente de las respuestas correctas e incorrectas como parte de la capacitación sobre discriminación.

Estimulación de control: los participantes se someterán a un entrenamiento de discriminación de un solo punto en los mismos sitios que se describen anteriormente. Se usarán sondas de diferentes tamaños para esta porción: una sonda de diámetro pequeño (~ 1-5 mm) y una sonda de diámetro grande (~ 6-50 mm). Las sondas se colocarán suavemente en contacto con la piel de los participantes y se le indicará al participante que responda si fue contactado con la sonda pequeña o grande. Los participantes serán informados inmediatamente de las respuestas correctas e incorrectas como parte de la capacitación sobre discriminación.

Criterios de inclusión

Pacientes con dolor crónico:

- Dolor crónico de localización somática
- Síndrome de dolor musculoesquelético amplificado
- Síndrome de dolor regional complejo
- Lumbalgia
- Fibromialgia
- Otras formas de dolor crónico generalizado
- Hombre o mujer, 10-17 años
- Alta fluidez en el idioma inglés oral y escrito.

Participantes de control:

- Jóvenes con buena salud general



- Hombre o mujer, 10-17 años
- Alta fluidez en el idioma inglés oral y escrito.

Criterios de exclusión

1. Presentar un trastorno de salud mental significativo según lo define el DSM V (por ejemplo, psicosis, trastorno bipolar, depresión mayor),
2. Dependencia de alcohol o drogas
3. Retrasos o impedimentos del desarrollo documentados (por ejemplo, autismo, parálisis cerebral o retraso mental) de una magnitud que interferiría con el cumplimiento de los requisitos del estudio o la participación segura en el estudio
4. La queja principal de migraña o dolor visceral (abdominal), con afectación somática mínima.

Mediciones

- Cambio en la extensión espacial área total del cuerpo afectada por el dolor desde la visita inicial hasta la visita final (5 semanas desde el inicio)
- Cambio en las calificaciones del dolor desde la visita inicial hasta la visita final. Las calificaciones de la intensidad del dolor actual se medirán en una escala analógica visual no numérica que van desde "nada intenso" a "la sensación de dolor más intensa imaginable" y de dolor desagradable en una escala analógica visual no numérica que van desde "nada desagradable" a "El dolor más desagradable imaginable".
- Cambio en la discapacidad relacionada con el dolor desde la visita inicial hasta la visita final. La discapacidad relacionada con el dolor se evaluará según el Índice de discapacidad funcional.

Ensayo Clínico: PRO-Ans

Fecha inicio: 17-Marzo-2020
Última actualización: 17-Marzo-2020
Fecha estimada de finalización: Septiembre 2024
Estado: Reclutando
País: Alemania

Breve resumen

Inclusión de pacientes con neuropatías autonómicas autoinmunes / insuficiencia autonómica pura, síndrome de taquicardia ortostática postural, neuropatías de fibras pequeñas y síndromes de Ehlers Danlos en nuestro estudio Register con visitas de seguimiento. Comparación con controles sanos. Los exámenes planificados son pruebas de laboratorio, cuestionarios sobre el estado de salud mental y física y trastornos circulatorios, pruebas de atención, pruebas de mesa basculante, función del sudor, investigación de la función de las fibras pequeñas mediante pruebas sensoriales cuantitativas, así como la densidad de las fibras nerviosas en la piel. Las mediciones se realizan al inicio del estudio principalmente en la rutina clínica y se ofrecen visitas de seguimiento. El principal objetivo es el de **adquirir conocimientos sobre el curso de esta enfermedad y comprender su fisiopatología**, con especial atención a la neuropatía de fibras pequeñas.

Tipo de estudio: OBSERVACIONAL PROSPECTIVO

Se realizará un estudio de cohortes poblacionales:

- **Síndrome de taquicardia ortostática postural:** Pacientes con intolerancia ortostática por síndrome de taquicardia ortostática postural diagnosticado en nuestra consulta externa mediante examen en mesa basculante.
- **Síndrome de Ehlers Danlos:** Pacientes con SED hipermóvil o clásico que ya están diagnosticados, incluidas pruebas genéticas para SED clásico o vascular y síndromes de Marfan.

- **Neuropatía autonómica autoinmune / Fallo autonómico puro:** Pacientes que tienen una neuropatía autonómica autoinmune según el diagnóstico clínico y las pruebas de anticuerpos en nuestra clínica ambulatoria. Debería haberse realizado una gammagrafía cardíaca MIBG.
- **Controles saludables:** Controles sanos sin trastornos cardiovasculares o neurológicos documentados y sin síntomas de insuficiencia autonómica / mareos / desmayos

Criterios de inclusión

1. Neuropatía autonómica
2. Síndrome de taquicardia ortostática postural
3. Síndromes de Ehlers Danlos clásicos o hipermóviles
4. Controles de salud
5. Entre 18-80 años
6. En pacientes: diagnóstico y pruebas clínicas en nuestra clínica ambulatoria
7. Idioma: alemán

Criterios de exclusión

1. Embarazo
2. Estimulación cerebral profunda o marcapasos
3. Polineuropatía sensorial o motora
4. Enfermedad neurodegenerativa

Mediciones

- Presión arterial (inicio, 3 meses y 18 meses)
- Cambio en la presión arterial sistólica y diastólica con el tiempo
- Frecuencia cardíaca (inicio, 3 meses y 18 meses)
- Cambio en la frecuencia cardíaca con el tiempo
- Biopsia de piel (inicio)
- Densidad de fibras nerviosas intraepiteliales entre grupos.
- Puntuación compuesta de gravedad autonómica (inicio, 3 meses y 18 meses)
- Cambio de la puntuación a lo largo del tiempo

Ensayo Clínico: TAA

Fecha inicio: 22-Febrero-2018
Última actualización: 21-Agosto-2019
Fecha estimada de finalización: Diciembre 2028
Estado: Reclutando
País: Estados Unidos

Breve resumen

El propósito principal de este estudio es **definir la compleja base genética y patogénica del aneurisma de la aorta torácica (TAA)** y otras formas de aortopatía y / o valvulopatía aórtica mediante la identificación de nuevos genes causantes de enfermedades y la identificación de importantes modificadores genéticos de la aorta y gravedad de la enfermedad valvular. Los **objetivos** de este estudio son 1) determinar una cohorte de sujetos que tienen aortopatía y / o enfermedad de la válvula aórtica, incluida TAA, o que tienen riesgo genético de desarrollar aortopatía y / o enfermedad de la válvula aórtica, 2) recolectar sangre y tejido emparejados muestras de sujetos bien caracterizados, miembros de la familia de sujetos y controles para realizar análisis de secuencia de ADN de todo el genoma, análisis histopatológicos, transcripcionales y proteómicos, y 3) establecer un biobanco de tejido con información detallada del fenotipo para facilitar un amplio espectro de estudios futuros.

Tipo de estudio: OBSERVACIONAL

Se realizará un estudio de cohortes poblacionales:

- **Aortopatía** (cerrado a inscripción externa): Sujetos con enfermedad aórtica que incluye TAA o disección, tortuosidad aórtica o hipoplasia / estenosis aórtica (según cualquier modalidad de diagnóstico por imágenes cardíacas, incluida la ecocardiografía, la tomografía computarizada, la resonancia magnética o la angiografía)
- **Sindrómico** (abierto a inscripciones externas): Sujetos con diagnóstico genético de síndrome de Marfan (MFS), síndrome de Loeys-Dietz (LDS), síndrome de Ehlers-Danlos vascular (EDS). Son necesarias pruebas genéticas

- positivas y / o un estudio cardíaco previo para ser elegible
- **Aortopatía con resultados genéticos positivos** (abierto a inscripción): Sujetos con enfermedad aórtica que incluye TAA o disección, tortuosidad aórtica o hipoplasia / estenosis aórtica (según cualquier modalidad de diagnóstico por imágenes cardíacas, incluida la ecocardiografía, la TC, la RM o la angiografía) que también tienen resultados positivos en las pruebas genéticas relacionadas con la aortopatía.
- **Enfermedad de la válvula aórtica** (cerrada a la inscripción): Sujetos con enfermedad de la válvula aórtica (enfermedad bicúspide, unicúspide o tricúspide)
- **Miembros de la familia** (abierto a inscripción externa): Miembros de la familia de sujetos elegibles. Solo los familiares de sujetos con diagnósticos sindrómicos son elegibles para la inscripción externa en este momento.
- **Controles** (cerrado a la inscripción externa): Sujetos de control a los que se les extrae tejido durante un procedimiento quirúrgico (por ejemplo, cirugía de injerto de derivación de arteria coronaria (CABG), trasplante cardíaco, etc.)

Criterios de inclusión

Abierto a inscripción externa:

1. Sujetos con diagnóstico genético de síndrome de Marfan (MDS), síndrome de Loeys-Dietz (LDS) o síndrome de Ehlers-Danlos vascular (EDS); (Se requiere una prueba genética positiva o un estudio cardíaco previo para ser elegible)
2. Miembros de la familia de los sujetos elegibles (solo los miembros de la familia de los sujetos con diagnósticos sindrómicos son elegibles para la inscripción externa en este momento)

Cerrado a inscripción externa:

1. Sujetos con enfermedad aórtica que incluye TAA * o disección, tortuosidad aórtica o hipoplasia / estenosis aórtica (según cualquier modalidad de diagnóstico por imágenes cardíacas, como ecocardiografía, TC, RM o angiografía)
2. Sujetos con enfermedad de la válvula aórtica (enfermedad bicúspide, unicúspide o tricúspide)
3. Sujetos de control a los que se les extrae tejido durante un procedimiento quirúrgico (por ejemplo, cirugía de injerto de derivación de arteria coronaria (CABG), trasplante cardíaco, etc.)

Criterios de exclusión

1. Incapacidad o falta de voluntad para dar su consentimiento

Mediciones

1. Establecimiento de un biobanco con información detallada del fenotipo para facilitar un amplio espectro de estudios actuales y futuros.

2. Determinación de los mecanismos de patogénesis de TAA mediante el estudio de tejido aórtico explantado y células derivadas de pacientes con TAA para expresión génica, expresión de proteínas y otros ensayos funcionales.

Ensayo Clínico: CARPE-CMD

Fecha inicio: 30-Enero-2014
Última actualización: 30-October-2019
Fecha estimada de finalización: Marzo 2030
Estado: Reclutando
País: Estados Unidos

Breve resumen

El propósito de este estudio es **evaluar la seguridad y eficacia** de los **dispositivos** hechos a medida, los dispositivos Zenith t-Branch y la modificación médica de los injertos endovasculares listos para usar aprobados por la FDA (*Agencia Americana del Medicamento*) en el tratamiento de pacientes con **aneurismas abdominales complejos, aneurismas aortoiliacos o aneurismas toracoabdominales**, que (1) tienen una anatomía no adecuada para la reparación endovascular utilizando injertos actualmente comercializados en los Estados Unidos, (2) se considera inseguro esperar el tiempo requerido para la fabricación comercial de endoinjertos y (3) tienen un alto riesgo de reparación quirúrgica abierta. La enmienda al estudio ha creado una cohorte abierta a personas con enfermedades del tejido conectivo como los síndromes de Marfan, Ehlers-Danlos o Loey-Dietz para inscribirse en el ensayo.

Tipo de estudio: INTERVENCIONISTA

El cirujano colocará un injerto hecho a medida, un dispositivo de rama en t o modificará los injertos de endoprótesis disponibles comercialmente para que coincidan con la anatomía del paciente que está siendo tratado. Se harán pequeñas fenestraciones (orificios) en el injerto de *stent* para que se puedan insertar *stents* adicionales a través de la fenestración y en los vasos sanguíneos que conducen a los riñones, los intestinos o el hígado. Estos *stents* permiten que la sangre fluya libremente a estos órganos. Esta cirugía se realiza a través de pequeñas incisiones en la ingle.

Criterios de inclusión

Cualquier paciente que cumpla al menos uno de los siguientes requisitos podrá incluirse en el estudio:

1. **Aneurisma aórtico o aortoiliaco** con diámetro $\geq 5,5$ cm
2. **Aneurisma aórtico o aortoiliaco** con antecedentes de crecimiento $\geq 1,0$ cm por año o indicación clínica de reparación de aneurisma según los síntomas

Criterios generales de inclusión

1. No se puede tratar con un dispositivo aprobado no modificado actualmente disponible
2. Sintomático en la presentación e inseguro esperar el tiempo necesario para obtener un dispositivo aprobado no modificado actualmente disponible
3. Al menos 18 años de edad
4. No embarazada o amamantando
5. Dispuesto y capaz de cumplir con cinco años de seguimiento
6. Dispuesto y capaz de dar su consentimiento informado antes de la inscripción
7. Sin infección sistémica o local que pueda aumentar el riesgo de infección del injerto endovascular
8. Alto riesgo de reparación quirúrgica abierta según cualquiera de los siguientes factores:
 - a. Anatómico: i. Cirugía abdominal previa, ii. Toracotomía anterior del lado izquierdo (si la reparación abierta propuesta requiere la disección de la aorta torácica), iii. Cirugía aórtica previa
 - b. Fisiológico: i. Categoría de ASA III o superior, ii. Edad > 70 años, iii. Infarto de miocardio previo, enfermedad de las arterias coronarias o stent de la arteria coronaria, iv. Prueba de esfuerzo coronario con defecto de perfusión reversible, v. Insuficiencia cardíaca congestiva, vi. EPOC

Criterios de exclusión médicos

1. Objeción cultural a la recepción de sangre o productos sanguíneos
2. Alergia o sensibilidad al acero inoxidable, poliéster, polipropileno, soldadura (estaño, plata), oro o nitinol
3. Reacción anafiláctica al contraste que no se puede premedicar adecuadamente
4. Coagulopatía incorregible
5. Angina inestable (definida como angina con un aumento progresivo de los síntomas, nueva aparición en reposo o angina nocturna o aparición de angina prolongada)
6. El paciente tiene una neoplasia maligna activa con una esperanza de vida de menos de 2 años.
7. El paciente tiene una esperanza de vida inferior a dos años.

Criterios de exclusión anatómicos

1. Enfermedad oclusiva significativa, tortuosidad o calcificación que impediría el acceso endovascular
2. Longitud del cuello proximal ≤ 25 mm
3. Cuello proximal, medida de la pared exterior a la pared exterior en una imagen en sección (TC)
4. Para uso de Zenith Flex: diámetro > 32 mm o < 18 mm
5. Para el uso de Zenith TX2: diámetro > 38 mm o < 24 mm (para diámetro de cuello proximal y distal)
6. Cuello proximal angulado más de 60 grados con respecto al eje largo del aneurisma
7. Cambio del diámetro del cuello proximal a lo largo de la zona de sellado proximal > 4 mm
8. Sitio de sellado proximal con trombo / aterosclerosis circunferencial
9. Diámetro de la arteria ilíaca, medida de la pared interna a la pared interna en una imagen seccional (TC) $< 7,0$ mm en cualquier punto a lo largo de la longitud del acceso (antes del despliegue)
10. Diámetro del sitio de fijación de la arteria ilíaca ipsolateral, pared interna medida en una imagen en sección (TC) > 21 mm en el sitio de fijación distal
11. Lugar de fijación distal de la arteria ilíaca < 10 mm de longitud
12. Segmento no bifurcado de cualquier arteria en la que se colocará un stent < 15 mm de longitud
13. Arteria a colocar con un diámetro máximo < 3 mm o > 10 mm en el ostium del vaso
14. Incapacidad para mantener al menos una arteria hipogástrica permeable

Mediciones

La eficacia de los injertos endovasculares modificados por el médico se determinará mediante la evaluación de la proporción de pacientes que logran el éxito del tratamiento. El éxito del tratamiento es una combinación de éxito técnico y libertad a los 12 meses de lo siguiente: endofugas tipo 1 y 3, migración del stent de más de 10 mm, agrandamiento del saco del aneurisma aórtico de más de 5 mm, ruptura del aneurisma y conversión a reparación abierta.

Ensayo Clínico: Atención basada en el paciente frente atención estándar para pacientes con hEDS / HSD e inestabilidad multidireccional del hombro

Fecha inicio: 14-Diciembre-2020
Última actualización: 14-Diciembre-2020
Fecha estimada de finalización: Enero 2021
Estado: Reclutando
País: Bélgica

Breve resumen

Para los pacientes con hEDS o HSD (desórdenes del espectro hipermóvil) con MDI (inestabilidad multidireccional del hombro), se sugiere un enfoque de tratamiento multidisciplinario. De la siguiente manera, la fisioterapia juega un papel clave en esta gestión integradora. Sin embargo, el conocimiento sobre el SED es limitado entre los profesionales de la salud. En consecuencia, los enfoques de tratamiento basados en la evidencia para la población de hEDS / HSD son escasos. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es **comparar dos programas de ejercicios en el hogar** diferentes para aumentar nuestro conocimiento sobre las opciones de tratamiento y obtener información sobre ejercicios seguros y efectivos para el hombro inestable en esta población de estudio.

Tipo de estudio: INTERVENCIONISTA

Este ensayo controlado aleatorizado está diseñado con el objetivo de comparar dos programas de rehabilitación diferentes en pacientes con el tipo hipermóvil del síndrome de Ehlers-Danlos (hEDS) o trastornos del espectro de hiper movilidad (HSD) con inestabilidad multidireccional del hombro (MDI). Por lo tanto, los pacientes con hEDS / HSD con MDI serán asignados al azar en uno de dos grupos de rehabilitación, en los que ejecutarán un programa de ejercicios en el hogar durante 24 semanas. Los pacientes asignados al grupo 1 serán tratados con un programa de ejercicio estándar, mientras que los pacientes asignados al grupo 2 serán tratados con un programa de

ejercicios en casa personalizado e individualizado, basado en hallazgos científicos recientes. Para evaluar el efecto de los programas de tratamiento, las medidas de resultado calificadas por el paciente (PROM) y los umbrales de presión del dolor (PPT) se evaluarán al comienzo del estudio, después de 6 semanas, después de 12 semanas y al final.

El programa de ejercicio supervisado de 6 meses consistirá en ejercicios diarios en el hogar y 5 sesiones de terapia de ejercicio supervisado de aproximadamente 45 minutos a las 6 semanas, 12 semanas, 18 semanas y 24 semanas.

Criterios de inclusión

1. Mujer
2. 18-65 años
3. Pacientes diagnosticadas por un médico con HSD generalizada o hEDS, según los criterios diagnósticos de hEDS y HSD según lo establecido en la clasificación internacional publicada recientemente para los síndromes de Ehlers-Danlos
4. Pacientes diagnosticados con inestabilidad multidireccional del hombro por un fisioterapeuta experimentado
5. Pacientes con una experiencia subjetiva actual de inestabilidad del hombro en la vida diaria
6. Pacientes con dolor de hombro durante al menos tres meses antes del estudio.

Criterios de exclusión

1. Embarazo durante la participación en el estudio
2. Sufrir de otra enfermedad sistémica además de hEDS / HSD (por ejemplo, diabetes, artritis reumatoide, etc.)
3. Una mala alineación vertebral grave (por ejemplo, escoliosis)
4. Historial de hombro congelado o cirugía de hombro en el hombro en los últimos cinco años
5. Pacientes que iniciaron un nuevo tratamiento fisioterapéutico en las 2 semanas previas al estudio

Mediciones

Calificación global de cambio (GROC) [Marco de tiempo: medido al inicio, 6 semanas, 12 semanas y 24 semanas]. Los pacientes califican el cambio percibido en su hombro desde que comenzaron la rehabilitación utilizando un GROC de 11 puntos. En general, ¿cómo describiría el cambio en las molestias de su hombro desde el inicio de este estudio? Los pacientes que puntúan menos de 3 se definen como no mejorados.

Otras medidas secundarias:

- Estado de síntoma aceptable para el paciente (PASS)
- Medida de resultado calificada por el paciente: cuestionario
- Las discapacidades del brazo, el hombro y la mano (DASH)
- La puntuación DASH es válida si se responden 27 o más de las 30 preguntas. El DASH varía de 0 a 100 puntos (0, sin discapacidad).
- Índice de discapacidad y dolor de hombro (SPADI)
- Medida de resultado calificada por el paciente: cuestionario
- Índice de inestabilidad del hombro de Western Ontario (WOSI)
- Medida de resultado calificada por el paciente: cuestionario
- Umbrales de presión de dolor
- Medidas objetivas del dolor
- Escala funcional específica del paciente (PSFS)
- Medida de resultado calificada por el paciente: cuestionario

Anexo: Tabla resumen de otros ensayos clínicos en SED con estado diferente a “reclutando”

Título	Estado	Condición	Edad	Tipo*	Fecha inicio	Fecha fin	País
Prendas de compresión en hipermovilidad tipo de síndrome de Ehlers-Danlos (CGhEDS)	No se conoce estado	hEDS	>16	O	Abril 2018	Abril 2019	Francia
Evaluación de la neuropatía de fibras pequeñas en enfermedades raras con Sudoscan	No se conoce estado	Neuropatía de fibras pequeñas, Enfermedad de Fabry, SED y Enfermedad mitocondrial	8-70	I	Agosto 2016	Agosto 2019	Estados Unidos
Uso de una prenda de compresión para pacientes con hipermovilidad tipo de síndrome de Ehlers-Danlos	No se conoce estado	hEDS	>18	I	Mayo 2020	Enero 2020	Francia
Orígenes e impacto de la EDS en los tejidos conectivos y la piel	Reclutando por invitación	EDS	>18	O	Abril 2017	Abril 2020	Reino Unido
Genética de Ehlers-Danlos	Suspendido	EDS	Todas	O	Agosto 2017	Dic. 2020	Estados Unidos
Cognición en bipedestación y comorbilidades de la evaluación POTS	Activo, no reclutando	EDS y POTS	13-60	I	Junio 2018	Dic. 2020	Estados Unidos
Estudio de impacto sobre las prendas de compresión Cerecare en el tratamiento de los síndromes de Ehlers-Danlos	Activo, no reclutando	EDS	>16	O	Mayo 2018	Sep. 2021	Francia

Estudio clínico de eficacia de las prendas de presión NOVATEX MEDICAL en pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos	No reclutando aún	EDS	15-60	I	Nov. 2017	Enero 2021	
Efectos de un programa multidisciplinario de rehabilitación ambulatoria en pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos	Reclutando por invitación	EDS	Todas	I	Sep. 2022	Nov. 2022	Francia
Reentrenamiento de la marcha en pacientes con síndrome de hiper movilidad articular / síndrome de Ehlers Danlos hiper móvil	No se conoce estado	hEDS	18-45	I	Oct. 2018	Oct. 2031	
Respuesta anestésica local en el síndrome de Ehlers-Danlos (EDS) y voluntarios sanos	Reclutando por invitación	EDS	>18	O	Julio 2019	Dic. 2031	Estados Unidos
Registro de Ehlers-Danlos	Reclutando por invitación	EDS	Todas	OI	Junio 2020	Enero 2033	Italia
Reticulación corneal de riboflavina para el síndrome de córnea frágil y el síndrome de Ehlers-Danlos tipo VI	No se conoce estado	Síndrome de córnea frágil y EDS de tipo 6	>18	I			Israel

* Tipo de estudio: O=Observacional; I=Intervencionista

Nota: Las fechas de fin son orientativas y hasta que no esté cerrado el estudio, el ensayo puede seguir abierto aunque se haya superado la fecha de finalización.

Asesoramiento Genético S.L.

958 071 196

info@congen.es

www.congen.es



CON GEN