

GUÍA CLÍNICA

PARA EL TRATAMIENTO DE LA

**ESCLEROSIS
LATERAL
AMIOTRÓFICA**

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ
ELABORADO POR LA UNIDAD DE ELA



**Hospital Universitario
La Paz**
Hospital Carlos III
Hospital Cantoblanco

GUÍA CLÍNICA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ
UNIDAD DE ELA - HOSPITAL CARLOS III

Primera edición: septiembre 2022

Diseño, maquetación y edición: Signo Comunicación Consultores

www.signocomunicacion.es

Imprime: Gráficas Aries S.A.

I.S.B.N: 978-84-124384-3-7

Depósito Legal: XXXXXXXXXX

La empresa colaboradora no asume ninguna responsabilidad respecto de las opiniones, valoraciones, criterios y/o hallazgos recogidos en esta obra, ya que son de carácter personal y propios de los autores de la misma, y pueden no reflejar los de la empresa colaboradora.

ÍNDICE

| | |
|----------------------------------------------------------------|-----|
| Introducción | 5 |
| Delia Chaverri. | |
| 1. El proceso diagnóstico | 7 |
| Javier Mascías. Jesús Olivan. | |
| 2. Aspectos Neuropsicologicos | 21 |
| Teresa Salas. Saúl Marín. Marian Lacasta. Francisco Rodríguez. | |
| 3. Tratamiento patogénico | 45 |
| Francisco Javier Rodríguez de Rivera. | |
| 4. Tratamiento sintomático farmacológico..... | 55 |
| María Hernández. | |
| 5. Ensayos clínicos en ELA..... | 61 |
| Delia Chaverri. | |
| 6. Abordaje multidisciplinar..... | 71 |
| Francisco Javier Rodríguez de Rivera. | |
| 7. Cuidados respiratorios | 77 |
| María Antonia Gómez. Ana Santiago. | |
| 8. Soporte nutricional | 85 |
| Arturo Lisbona. | |
| 9. Rehabilitación en la ELA | 93 |
| Susana Chajma. | |
| 10.Rehabilitación respiratoria..... | 105 |
| M ^a Rosario Urbez. | |

| | |
|--------------------------------------------------------------------|-----|
| 11. Trastornos del habla, la deglución y la comunicación | 119 |
| Susana Chajma. Yanira Ramírez. | |
| 12. Atención de enfermería-gestión casos | 135 |
| Yolanda Morán. Pilar Carbajo. Teresa Pérez. | |
| 13. Trabajo Social en la ELA. | 143 |
| Cristina Holguín. | |
| 14. Cuidados paliativos en pacientes con ELA avanzada. | 151 |
| Alberto Alonso. María Varela. | |

INTRODUCCIÓN

Delia Chaverri Rada.
Servicio de Neurología.
Coordinadora Unidad de ELA.

La Esclerosis Lateral Amiotrófica es la tercera enfermedad neurodegenerativa más frecuente en España en cuanto a incidencia tras el Alzheimer y la Enfermedad de Parkinson. La incidencia de la ELA es de 2-3 casos /100.000 habitantes/año. Cada día se diagnostican 3 nuevos casos afectando simultáneamente en nuestro país a unas 3.000 personas. Al ser su supervivencia mucho menor que la de las otras, la prevalencia es bastante más baja, ya que el pool de pacientes se va renovando con mucha rapidez.

La edad media de comienzo está entre los 60-69 años y su inicio puede ser espinal, bulbar o respiratorio. En ocasiones se presenta con síntomas cognitivos de tipo frontal e incluso como una demencia frontotemporal. Un 50% de los pacientes fallecen antes de los 3 años desde el diagnóstico y a los 10 años de éste, lo han hecho el 95%. Entre los 3 y los 5 años se encuentran la mayoría de los casos.

El origen de la enfermedad se supone multifactorial pero no tiene hoy por hoy una etiología conocida en la mayoría de los casos. Generalmente, su aparición es esporádica, aunque en un 5-10% se presenta de forma familiar, habiéndose descubierto varios genes que son causa directa o predisponente de las formas familiares e incluso algunas esporádicas. Entre ellos, las mutaciones en el gen SOD1 (superóxido dismutasa Cu-Zn) y la anomalía en el gen C9orf-72 por expansión del hexanucleótido CCCC GG son las alteraciones genéticas más frecuentes, aunque se han descrito hasta unas 50 mutaciones diferentes.

La ELA es una enfermedad de rápida evolución, que afecta a funciones tan básicas como la movilidad, la deglución, la comunicación y la respiración, deteriorando tremendamente la calidad de vida y la autonomía de los pacientes, con un alto grado de dependencia y sufrimiento y una gran carga familiar y sociosanitaria.

Aunque actualmente no contamos con un tratamiento curativo, sí disponemos de tratamientos que frenan la progresión y para el control de síntomas, soporte respiratorio, alternativas a la nutrición oral y a la comunicación, tratamiento rehabilitador, apoyo psicológico y cuidados paliativos.

Existe con frecuencia una demora diagnóstica debida a diversos factores, algunos inherentes a la propia enfermedad, que se debe intentar minimizar para que los pacientes sean derivados con prontitud a los Neurólogos especializados y siempre que sea posible hacia unidades multidisciplinarias que han demostrado ser el mejor escenario para la atención a estos pacientes.

Además, la concentración de los pacientes en estas Unidades favorece la realización de ensayos clínicos que junto con la investigación básica nos dan una esperanza de un futuro mejor para las personas que padecen esta enfermedad.

Desde la experiencia de tantos pacientes atendidos en la Unidad de ELA del Hospital La Paz-Carlos III, hemos querido compartir con nuestros compañeros: puntos de vista, recomendaciones y protocolos de actuación que esperamos puedan ser de utilidad para todos.

CAPITULO 1.

EL PROCESO DIAGNOSTICO

Javier Mascías Cadavid. Jesús Oliván Palacios.
Servicio de Neurología.

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es la más frecuente y representativa de las enfermedades degenerativas de las motoneuronas. Su incidencia es de 1.5-3 casos/100.000 habitantes/año y su prevalencia 4-8 casos/100.000 habitantes. Habitualmente se presenta de forma esporádica (90%), siendo la causa más frecuente de los casos familiares (10%) la expansión del hexanucleótido GGGGCC en el gen C9orf72. La enfermedad es algo más frecuente en varones y su pico de incidencia se sitúa entre los 60 y 75 años.

Su diagnóstico es fundamentalmente clínico y al igual que en otras patologías se basa en la anamnesis, la exploración física y la ayuda de diferentes pruebas complementarias. No existe en la actualidad ningún marcador biológico de uso generalizado que permita asegurar o descartar por completo el diagnóstico.

1. CUADRO CLÍNICO

La forma más habitual de presentación de la ELA (70-75% de casos) es la denominada “espinal”, que se manifiesta por la aparición de debilidad y amiotrofia distal asimétrica en la extremidad superior o inferior de curso progresivo, sin dolor ni trastornos sensitivos acompañantes.

En un menor porcentaje de casos el inicio es “bulbar” (20% de casos), en forma de dificultades para la articulación del lenguaje, seguidas habitualmente de disfagia.

Las formas de inicio respiratorio, con afectación proximal de los brazos (flail arms) o axial (cabeza caída) o con debilidad y amiotrofia generalizadas son menos frecuentes.

Algunos datos deben hacer dudar del diagnóstico como son la presencia de dolor neuropático o radicular, la ausencia de amiotrofia acompañando a la debilidad, afectación sensitiva o de los esfínteres, alteraciones de la motilidad ocular, ptosis palpebral, ataxia, signos extrapiramidales o un curso remitente-recidivante.

Clásicamente la afectación cognitiva estaba incluida dentro de estas “banderas rojas”. Sin embargo, hoy se sabe que hasta un 50% de los pacientes presenta alteraciones en los tests neuropsicológicos y un 10% pueden desarrollar demencia franca relacionada con degeneración lobar frontotemporal.

El análisis de los errores diagnósticos en la década de los 90 mostró que aproximadamente el 10% de los pacientes incluidos en el registro de ELA finalmente no eran diagnosticados como tal¹. Los autores agruparon en tres epígrafes las distintas etiologías que pueden producir un error diagnóstico: “rasgos atípicos en una enfermedad de motoneurona” (esclerosis múltiple, atrofia sistémica múltiple, enfermedad cerebrovascular...), “resultado de otros estudios diagnósticos” (polimiositis, neuropatía motora multifocal...) y “ausencia de progresión del cuadro” (mielorradiculopatía espondilótica, afectación de nervio cubital, estenosis de canal lumbar...).

Es nuestra impresión que estos errores permanecen en un porcentaje similar en la actualidad. De hecho, un estudio de 2010 evidenció que el 12% de un grupo de pacientes de ELA habían sido sometidos a cirugía por una motivación clínica que analizada retrospectivamente era causada por la ELA².

2. EXPLORACIÓN FÍSICA

El dato más característico de la exploración física en la ELA es la coexistencia de signos de afectación de motoneurona superior (MNS) e inferior (MNI) en los mismos segmentos corporales (craneal/bulbar, cervical, torácico o lumbosacro).

2.1 REGIÓN BULBAR

- MNI: debilidad facial, debilidad y atrofia lingual
- MNS: reflejo maseterino vivo, presencia de otros reflejos patológicos (palmomentoniano, corneomandibular), espasticidad mandibular

2.2 TRONCO Y EXTREMIDADES

- MNI: debilidad, amiotrofia, fasciculaciones
- MNS: espasticidad, hiperreflexia, clonus, presencia de reflejos patológicos (Babinski, Hoffmann, aductor cruzado), abolición de reflejos cutáneoabdominales.

3. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

3.1 ESTUDIOS DE LABORATORIO

Se recomienda realizar a todos los pacientes un estudio analítico general que incluya:

- Hemograma, VSG, PCR y bioquímica (función renal y hepática) con iones, Ca/P y CK
- Vitamina B₁₂, fólico, pruebas tiroideas
- Proteinograma, inmunoelectroforesis, ANA

Actualmente no existe ningún biomarcador que permita asegurar o descartar el diagnóstico, aunque la determinación de neurofilamentos en plasma y LCR se perfila como una herramienta potencial³.

3.2 ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS

La electromiografía estudia la afectación de la MNI. Su importancia se encuentra establecida desde hace muchos años⁴. Además, es fundamental para el diagnóstico diferencial con otros procesos como neuropatías, miopatías y trastornos de la unión neuromuscular.

La desaparición de una motoneurona produce la denervación de todas las fibras musculares que participan en su unidad motora correspondiente. Las fibras musculares que han experimentado denervación experimentan una serie de transformaciones metabólicas que hacen que las unidades motoras que no han sufrido daño emitan ramillas neurales para reinervarlas. A este proceso se le denomina “reinervación colateral” y el resultado es un conjunto de unidades motoras con mayor número de fibras puesto que a las originalmente inervadas por la motoneurona se añaden las fibras musculares que habían experimentado denervación por desaparición de las motoneuronas que las inervaban. El resultado final es que el músculo es inervado por un menor número de unidades motoras más grandes.

Las fibras denervadas se expresan electromiográficamente como actividad espontánea bien por la aparición de fibrilación (que refleja las modificaciones de los canales iónicos asociados a la denervación) o de ondas positivas (que reflejan la mayor excitabilidad en la inserción de la aguja electromiográfica).

La reinervación colateral aumenta la densidad de fibras musculares y el músculo pierde la estructura entremezclada de los distintos tipos de fibras apareciendo agrupamiento de tipos en el estudio patológico. Este proceso se expresa electromiográficamente por potenciales de unidad motora

(PUM) de mayor amplitud y complejidad (mayor duración y aumento de la incidencia de polifasia).

El menor número de unidades motoras hace que el patrón de reclutamiento de las mismas sea deficitario y aparecen patrones de máximo esfuerzo reducidos: dejan de ser interferenciales para pasar a convertirse en mixtos o incluso simples; esto es, dejan de llenar por completo la línea de base del registro para ocupar un espacio cada vez menor.

Finalmente, de forma muy frecuente, aunque con intensidad variable, la mayor excitabilidad de la motoneurona antes de su desaparición provoca potenciales espontáneos que cursan como fasciculación. Si la unidad motora es la original la fasciculación se asociará a potenciales de unidad motora de características normales, si por el contrario ha producido reinnervación colateral de otras fibras denervadas la fasciculación puede ser grande y compleja.

Asimismo, el estudio de conducción muestra de forma progresiva descenso del potencial motor (CMAP: Compound Muscle Action Potential) reflejando la pérdida de fibras musculares, ausencia de bloqueos motores (caídas de amplitud de potencial con estímulo proximal al bloqueo con amplitud distal conservada que reflejan una neuroapraxia focal) y normalidad de la conducción sensitiva.

La electromiografía permite el diagnóstico de afectación de segunda neurona en un músculo que mantiene la fuerza dentro de límites normales por varios motivos. Por un lado, una mínima afectación de axones produce una gran cantidad de actividad denervativa (cada neurona inerva un número muy grande de fibras musculares ampliamente dispersas en el músculo) y, por otro, la compensación asociada a la reinnervación colateral hace que la fuerza permanezca normal al menos en las fases iniciales de la afectación del músculo. En conjunto la electromiografía es más sensible

que el balance muscular para detectar la afectación de la segunda neurona y mucho más sensible que la aparición de atrofia.

El estudio EMG permite la evaluación de las distintas fases del proceso. En las fases iniciales es habitual encontrar músculos con características normales, junto con otros en que aparece actividad denervativa (fibrilación/positivas) bien establecida y con otros grupos en que la presencia de potenciales grandes asociados a la reinervación colateral nos habla de la cronicidad del proceso. En fases más avanzadas es probable encontrar importantes pérdidas de unidades motoras. Este conjunto de cambios tiene ocasionalmente interés pronóstico.

Además de aportar datos para el diagnóstico, el estudio EMG contribuye a descartar la ausencia de otros procesos que pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial. Entre estos datos la ausencia de bloqueos motores es importante para valorar la posibilidad de una neuropatía motora multifocal y la normalidad de conducción sensitiva es importante para valorar la posibilidad de una neuropatía que pudiera estar asociada a actividad denervativa. Es característico de la ELA en los territorios afectados de forma importante la conservación de la amplitud del potencial sensitivo con descenso de amplitud del potencial motor indicando que no se trata de una afectación troncular.

En la práctica cuando se sospecha una ELA el estudio debe especificar la presencia o ausencia de:

- actividad denervativa en nivel cervicodorsal y lumbosacro de musculatura de al menos dos músculos de diversa inervación radicular y troncular. La musculatura cefálica y abdominal es de más difícil exploración, aunque ocasionalmente puede ayudar a establecer un diagnóstico.

- bloqueos motores y normalidad de conducción sensitiva para descartar la presencia de diversos tipos de neuropatía. Para ello suele realizarse el estudio de conducción motora de al menos dos nervios motores de extremidades superiores (mediano y cubital) y dos nervios motores de extremidades inferiores (tibial posterior y peroneo), con estimulación proximal y distal. Asimismo, se explora al menos un nervio sensitivo de extremidades superiores y otro en extremidades inferiores.
- fasciculación. El estudio de la afectación de motoneurona superior puede realizarse mediante estimulación magnética cortical y valoración del tiempo de conducción central y la hiperexcitabilidad cortical. Este test no se encuentra completamente estandarizado, realizándose con diferentes variantes en la actualidad si bien puede proporcionar evidencia de afectación de la vía piramidal en casos de diagnóstico dudoso.

3.3 ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN

Su uso, especialmente la resonancia magnética (RM), está dirigido fundamentalmente a descartar lesiones estructurales que pudieran explicar el cuadro clínico. La RM cerebral convencional suele ser normal, aunque en ocasiones se observan hiperintensidades en los tractos corticoespinales en secuencias T2 y FLAIR.

En los últimos años se han desarrollado técnicas especiales de RM que permiten valorar la afectación de MNS como la espectroscopia, la tractografía mediante tensor de difusión, la medición del espesor del córtex motor o la densidad de fibras del tracto piramidal pero su uso aún no está estandarizado⁵.

3.4 OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Según la sospecha clínica en casos seleccionados se podrán realizar estudios de LCR, biopsia de nervio/músculo y determinaciones analíticas específicas como anticuerpos antigangliósido, estudios serológicos (Borrelia, VIH), anticuerpos antirreceptor de acetilcolina/antiMuSK, marcadores tumorales, anticuerpos onconeuronales, metales pesados y estudios genéticos en casos familiares o con rasgos clínicos atípicos.

4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la ELA es amplio e incluye multitud de procesos. Los más habituales y que siempre deben descartarse por sus implicaciones pronósticas y terapéuticas son:

- Mielopatía cervical espondilótica: puede producir un cuadro de afectación de MNI en el nivel lesional y de MNS caudal a éste. La presencia de dolor, déficit sensitivo en el dermatoma correspondiente o alteración de esfínteres pueden orientar al diagnóstico. La RM es la prueba de elección para descartarlo.
- Mononeuropatías y radiculopatías compresivas: a menudo cursan con dolor y déficit sensitivo/motor en el territorio correspondiente, y faltan los signos de MNS. El EMG y las pruebas de imagen ayudan a corroborar el diagnóstico.
- Miastenia gravis y otras enfermedades de la unión neuromuscular: suelen producir fatigabilidad llamativa y afectación de la musculatura extraocular en forma de diplopía y ptosis y no hay datos de afectación de MNS. El EMG y los tests serológicos ayudan a confirmar el diagnóstico.

- Atrofia bulboespinal (Kennedy): enfermedad recesiva ligada al cromosoma X causada por mutaciones en el gen del receptor androgénico. Debe sospecharse en varones con cuadro de afectación pura de MNI y signos de fallo androgénico como ginecomastia o atrofia testicular. Otros datos que pueden orientar al diagnóstico son la presencia de temblor en las manos, diabetes o neuropatía sensitiva en el EMG.
- Miopatías inflamatorias: especialmente la miositis por cuerpos de inclusión que puede producir un cuadro con un patrón característico de debilidad y disfagia con leve aumento de CK y sin signos de MNS. El EMG puede no ser concluyente y en ocasiones hay que recurrir a la biopsia muscular.
- Neuropatía motora multifocal: produce habitualmente una clínica parcheada predominante en miembros superiores sin datos de afectación de MNS. El EMG y la determinación de anticuerpos anti-GM1 son fundamentales para el diagnóstico.
- Enfermedades sistémicas: hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, enfermedades inflamatorias/infecciosas, cuadros carenciales... se descartan habitualmente por las pruebas analíticas.

5. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El equilibrio entre conseguir un diagnóstico precoz (que permita la inclusión en ensayos clínicos y la administración de fármacos que retardan la progresión del cuadro) y la evitación de errores diagnósticos resulta en la práctica clínica muy difícil en las fases iniciales de la enfermedad. De hecho, el tiempo medio de diagnóstico tras el inicio de los síntomas es de 10-16 meses⁶.

Múltiples procesos pueden imitar la ELA en sus fases iniciales⁷. Por ello se han sugerido diferentes criterios diagnósticos más o menos exigentes.

Los primeros fueron definidos en la reunión de El Escorial en 1990⁸, y fueron revisados posteriormente en Airlie House en 1998⁹. En ellos se establecían diferentes categorías de certeza (definida, probable/probable con apoyo de laboratorio y posible) según la extensión de los hallazgos clínicos y neurofisiológicos.

En 2008 se establecieron los criterios de Awaji¹⁰ que aumentaban el protagonismo de los hallazgos electrofisiológicos (fasciculaciones) como indicadores de afectación de MNI.

Tanto los criterios de El Escorial como los de Awaji han sido criticados por ser poco sensibles e impedir realizar un diagnóstico definitivo en fases iniciales de la enfermedad, con la consecuente dificultad para la participación de estos pacientes en ensayos clínicos que requieren un diagnóstico establecido. También fue cuestionada su variabilidad interobservador, su capacidad de identificar diferentes fenotipos (esclerosis lateral primaria, atrofia muscular progresiva) y la falta de correlación con la progresión de la enfermedad. Hasta un 22% de pacientes en un estudio fallecieron catalogados de ELA “posible” según los criterios de El Escorial¹¹.

Los más recientes y sencillos se acordaron en 2019 la reunión de Gold Coast¹² y mantienen su fiabilidad independientemente de la duración de la enfermedad, estado funcional y región de inicio. Permiten realizar el diagnóstico si se evidencia:

- Existencia de síntomas y signos progresivos de MNS y MNI en un segmento corporal o
- Existencia de síntomas y signos progresivos de MNI en dos o más segmentos corporales y
- Exclusión neurofisiológica, por imagen o anatomopatológica de otro proceso que pudiera justificar los síntomas

6. CONCLUSIONES

- La ELA es una enfermedad relativamente frecuente. Su rasgo clínico más distintivo es la presentación progresiva de signos de afectación de MNS y MNI en los mismos segmentos corporales, cuya presencia debe alertar a cualquier profesional sanitario sobre esta posibilidad diagnóstica.
- El diagnóstico de la ELA se basa fundamentalmente en la clínica apoyada por exploraciones complementarias, especialmente el estudio electromiográfico.
- No existe en la actualidad un marcador biológico de la enfermedad, aunque las técnicas especiales de RM y la cuantificación de neurofilamentos pueden tener un papel destacado en el diagnóstico en un futuro cercano.
- Actualmente los criterios de Gold Coast permiten realizar un diagnóstico temprano y probablemente sustituirán a los de El Escorial y Awaji a la hora de incluir pacientes en ensayos clínicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Davenport, R. J., Swingler, R. J., Chancellor, A. M., & Warlow, C. P. (1996). Avoiding false positive diagnoses of motor neuron disease: Lessons from the Scottish motor neuron disease register. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 60(2), 147–151. <https://doi.org/10.1136/jnnp.60.2.147>
2. Kraemer, M., Buerger, M., & Berlit, P. (2010). Diagnostic problems and delay of diagnosis in amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 112(2), 103–105. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2009.10.014>
3. Behzadi A, Pujol-Calderón F, Tjust AE, Wuolikainen A, Höglund K, Forsberg K, Portelius E, Blennow K, Zetterberg H, Andersen PM. Neu-

rofilaments can differentiate ALS subgroups and ALS from common diagnostic mimics. *Sci Rep.* 2021 Nov 11; 11(1): 22128.doi: 10.1038/s41598-021-01499-6.

4. Lambert, E. H., & Mulder, D. W. (1957). Electromyographic studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Proceedings of the Staff Meetings. Mayo Clinic*, 32(17), 441–446. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13465824>
5. Nitert, A.D., Tan, H.H.G., Walhout R., Knijnenburg N. L., van Es M. A., Veldink J. H., Hendrikse J., Westeneng HK, van den Berg L. H. (2021). Sensitivity of brain MRI and neurological examination for detection of upper motor neurone degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 93, 82-91. doi:10.1136/jnnp-2021-327269
6. Richards, D., Morren, J. A., & Pioro, E. P. (2020). Time to diagnosis and factors affecting diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 417, 117054. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117054>
7. Ghasemi, M. (2016). Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes. *Iranian Journal of Neurology*, 15(2), 85–91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27326363>
8. Brooks, B.R. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1994;124:96-107
9. Brooks, B.R., Miller, R.G., Swash, M., Munsat, T.L. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Mot Neuron Disord* 2000;1:293-299.

10. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 2008;119:497-503.
11. Traynor BJ, Zhang H, Shefner JM, Schoenfeld D, Cudkovicz ME. Functional outcome measures as clinical trial endpoints in ALS. *Neurology*. 2004;63:1933-1935
12. Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, Cui LY, de Carvalho M, Eisen A, et al. A Proposal for New Diagnostic Criteria for ALS. *Clin Neurophysiol* 2020;131(8);1975–8.

CAPÍTULO 2.

ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS DE LA ELA

Teresa Salas Campos¹. Saúl Marín Esteban¹.
Marian Lacasta Reverte². Francisco Rodríguez³.

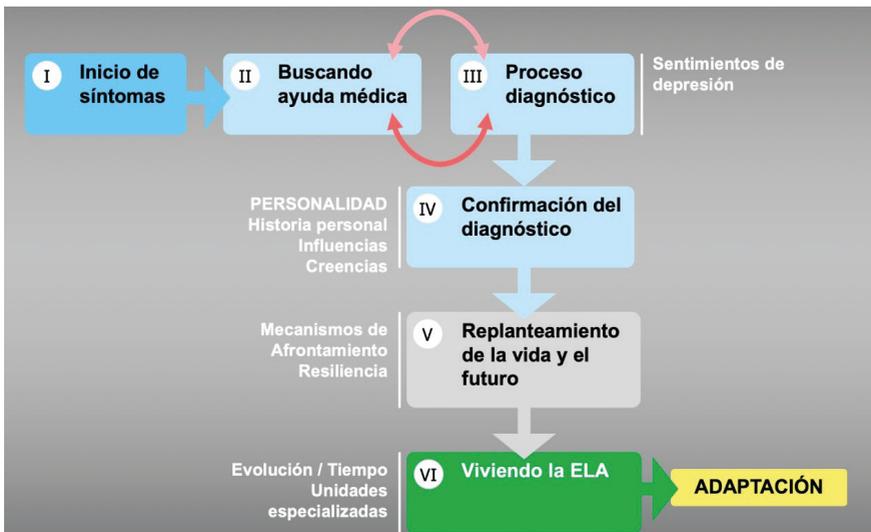
¹Servicio de Neurología. ²Unidad de Cuidados Paliativos.
³Psicología Universidad Autónoma.

1. ASPECTO EMOCIONAL

La ELA produce un fuerte impacto psicológico tanto en el que la padece como en los que están cerca de ella; presentándose una serie de reacciones emocionales que demandan reajustes y, por tanto, intervención, atención, asistencia y apoyo emocional.

Para una buena atención al paciente hay que comprender el proceso y la complejidad que conlleva la enfermedad:

Tabla 1. Proceso de adaptación a la ELA



Un paciente con ELA se enfrenta a numerosas preocupaciones físicas y psicológicas. Sus preocupaciones se focalizan normalmente en las despedidas, separaciones, pérdidas físicas, aspectos económicos, hijos, trabajo y la idea de una muerte cercana. Mantener la percepción del control sobre la situación favorece el proceso de adaptación y la disminución de las situaciones de indefensión. Esta sensación de control se podrá efectuar con una buena comunicación, soporte emocional y resolución de problemas. En la mayoría de los casos, los pacientes poseen recursos suficientes para hacer frente a la amenaza que produce la enfermedad en su proceso y su fin.

Es natural y adaptativo que, ante esta situación de riesgo, la persona reaccione con ansiedad, depresión, miedo a estar solo, asfixiarse, a no poder comer, a la muerte. Si este patrón de respuesta se generaliza y se vuelve no discriminativa, el paciente se siente vulnerable, aturdido por el bombardeo incesante de pensamientos, creencias, ideas o conceptos deformados, irracionales o inapropiados acerca de su enfermedad y su verdadera situación.

Si el paciente actúa con ansiedad y temor, y la familia reacciona con el mismo modelo, la situación se agravará. Es por ello de capital importancia que se aprenda a afrontar la enfermedad adaptándose poco a poco. No se pretende minimizar la importancia de la enfermedad, es evidente que sí la tiene, pero muchas veces las personas se perturban, no por los acontecimientos que se presentan en su vida sino por la manera de interpretarlos.

Los síntomas físicos pueden controlarse con relativo éxito. No así las causas y manifestaciones de sufrimiento, cuya etiología es más compleja^{1,2}, pudiendo amplificar la intensidad o presencia de síntomas³, siempre dependiendo de las características de la personalidad, organización de las capacidades defensivas, gravedad de la enfermedad y actitud hacia los problemas⁴. Distintos trabajos apuntan a la desesperanza o percepción de

sufrimiento que tiene el sujeto con ELA como reductor de la calidad de vida⁵.

Lentamente, la situación se va cronificando y el enfermo, en **situaciones normales**, aprende a vivir con su “fragilidad” y a utilizar lo mejor posible el conjunto de sus capacidades de afrontamiento, tanto físicas como psicológicas, consiguiendo una situación más adaptada a la situación actual, con una prevalencia relativamente baja de trastornos depresivos que oscila entre el 0%⁶ al 10%^{7,8}, según respuestas a cuestionarios semiestructurados basados en criterios internacionales para la depresión. Muchos estudios psicológicos en la ELA, confirman este proceso⁹⁻¹¹.

Sin embargo, estos resultados deben considerarse a la luz de varios factores adicionales. Primero, cuando se evalúa a los pacientes en las etapas extremas de la enfermedad (ya sea poco después del diagnóstico o en una etapa muy avanzada). En segundo lugar, una historia de depresión antes del inicio de la ELA aumenta la tasa de prevalencia del 10 al 21% cuando los pacientes son evaluados con un cuestionario semiestructurado¹². Es importante tomar en cuenta que los cuestionarios autoadministrados pueden tener límites, en la medida en que no son capaces de diagnosticar un estado depresivo con certeza, lo que lleva a una posible sobreestimación de la tasa de depresión, pero tienen la ventaja de detectar la posible presencia de síntomas depresivos que reflejan cierto grado de angustia. Además, hay que tomar en consideración que más de un tercio de los pacientes con ELA están tomando antidepresivos¹³. No todos los estudios que evalúan la prevalencia de depresión en la ELA tienen en cuenta este hecho, lo que podría inducir un sesgo y resultar una subestimación de la prevalencia de depresión en esta población.

Muchos estudios no han encontrado correlación entre la gravedad de la discapacidad motora y las puntuaciones en las escalas del estado de ánimo^{8,14}. Sin embargo, esto solo es cierto para las consecuencias de

discapacidad motora de miembros superiores e inferiores, ya que la presencia de síntomas bulbares (alteración del lenguaje, sialorrea, deglución) o problemas respiratorios, aumentan los síntomas depresivos¹⁵⁻¹⁶.

Otras reacciones psicológicas, como ansiedad, desesperanza y pensamientos suicidas, se pueden observar en los estudios desarrollados por Kurt y col.¹⁷, donde se indicaba, que la prevalencia de ansiedad en la ELA oscilaba entre 0 y 30%. Vignola y col.¹⁸ determinaron que casi el 75% de los pacientes experimentaron un estado de ansiedad de moderada a grave al inicio de su estudio, que se correlacionó con ansiedad de rasgo. Sin embargo, Pagnini y col.¹⁹ encontraron que solo el 20% de los pacientes tenían puntuaciones por encima del límite de ansiedad.

Los pensamientos suicidas no son raros en los pacientes con ELA, y oscilan entre el 19 y el 39%. El deseo de morir no siempre está asociado con un estado depresivo, pero sí está vinculado con menos optimismo y con una mayor desesperanza²⁰.

INTERVENCIÓN

La técnica básica que se emplea es facilitar un marco de confianza y un clima donde el paciente pueda permitirse expresar sus emociones y necesidades. El paciente siempre será quien nos irá proporcionando las pautas y pistas de lo que necesita, cuándo y cómo las requiere.

Para poder establecer un clima óptimo, una buena comunicación, es necesaria una serie de actitudes y habilidades como:

- Escuchar activamente, utilizar una comunicación clara, abierta y sincera.
- Actuar con calidez y cordialidad, no juzgar sino comprender.
- Tener una actitud de disponibilidad.

- Ser empático.
- Dar mensajes congruentes.
- En la intervención se buscará:
 - Identificar síntomas físicos, psicosociales y espirituales percibidos por el paciente como importantes, estableciendo una priorización desde su punto de vista.
 - Confrontar miedos y las preocupaciones.
 - Fortalecer sus recursos y procurar la máxima autonomía tanto física como emocional. Para la persona que está afrontando la muerte, la mayor parte de sus problemas están más relacionados con la vida que con la muerte.
 - Potenciar la sensación de control, haciéndole que tome conciencia de que cuenta con: estrategias de afrontamiento, centrándose más en lo que se puede hacer, que en lo que se ha perdido; redes de apoyo personal, familiar, social y sanitaria (elemento crucial en la adaptación psicológica de todo individuo); y ayudas funcionales y tecnológicas.
- Informar.

En el caso de que el estado de ánimo del enfermo presente características ansiosas o depresivas, tendrán que utilizarse técnicas específicas adecuadas, farmacológicas o psicoterapéuticas, para modificar o compensarlas, evitando de esta forma que tales estados se cronifiquen y se conviertan en patológicos.

Al paciente se le facilitará el tiempo y espacio necesarios para asimilar los nuevos procesos y cambios que se empiezan a generar en su vida. Tomar en cuenta la personalidad de cada paciente, grado de percepción que tiene respecto a las amenazas, efectos secundarios de los fármacos, restricciones psicosociales a las que se encuentra sometido, tipo de apoyo y recursos sociofamiliares y personales con los que cuenta.

RECOMENDACIONES

1. El apoyo social percibido, sobre la cantidad y la calidad del apoyo que reciben, puede ayudar a los pacientes a utilizar estrategias de afrontamiento eficaces (evaluación y manejo de problemas y regulación de las emociones), fomentar comportamientos positivos de salud, reducir la reactividad fisiológica al estrés y mantener el control de su estado, lo que probablemente disminuye su ansiedad por sus cambios físicos.
2. Se recomienda la evaluación regular (entre 3 a 6 meses) de la función del habla y el lenguaje. Incluir estrategias para una conversación eficaz y la introducción de dispositivos de comunicación alternativos cuando corresponda.

2. ASPECTO COGNITIVO/CONDUCTUAL

La esclerosis lateral amiotrófica se asocia con un síndrome frontotemporal en una proporción significativa de casos, con un pronóstico más precario y menor supervivencia.

Según varios estudios, el deterioro cognitivo ocurre en el 30-50% de los pacientes con ELA²¹⁻²³. El perfil de déficit cognitivo incluye deterioro de las funciones ejecutivas, fluidez verbal, lenguaje, cognición social y memoria verbal^{22,24}. Entre el 6-14% de los pacientes, el nivel de deterioro cognitivo cumple criterios de una variante conductual de demencia frontotemporal (DFT)^{23,25-26}. Un análisis indicó cuatro subgrupos de pacientes: 49% con cognición intacta, 32% con deterioro cognitivo leve, 13% con deterioro moderado y 6% con deterioro severo.

El sexo femenino, la edad de inicio más avanzada y el bajo nivel educativo parecen aumentar el riesgo de deterioro cognitivo²⁷⁻²⁸. La presencia de una mutación del gen C9orf72 se asocia con déficits cognitivos más

graves, incluso en pacientes no dementes²⁶. Todavía hay datos contradictorios sobre la posible correlación positiva entre los síntomas bulbares y el deterioro cognitivo. Hay estudios que apoyan esta relación²⁹⁻³⁰, pero otros no la han observado³¹⁻³².

Los criterios de diagnóstico revisados de Strong³³ de ELA-FTSD clasifican la ELA en varias categorías según el tipo y la gravedad de las deficiencias neuropsicológicas: ELA pura (sin deterioro), ALSci (deterioro cognitivo), ALSbi (deterioro del comportamiento), ALScibi (cognitivo y deterioro del comportamiento), los tres sin demencia y ELA-FTD. De acuerdo con esos criterios, el diagnóstico de ALS-ci requiere disfunción ejecutiva o deterioro del lenguaje o ambos, y el diagnóstico de ALS-bi requiere apatía o dos de los criterios de Rascovsky para FTD.

Los cambios de **comportamiento** se reconocen cada vez más como una característica común en la ELA y pueden ser similares a los observados en la FTD. Ocurren en el 24-69% de los pacientes con ELA, entre los cuales, del 6 al 25% cumplen criterios para FTD³⁴⁻³⁵. En algunos pacientes, pueden aparecer como características tempranas, incluso antes del desarrollo de los síntomas motores³⁶.

El **lenguaje** puede estar alterado en el 30-40% de los pacientes sin demencia, independientemente de disfunción ejecutiva, disartria o problemas respiratorios³⁸. Las deficiencias lingüísticas pueden incluir deficiencias en el procesamiento sintáctico, la denominación de los verbos y el procesamiento de los verbos de acción, parafasias semánticas y verbales y deficiencias en la comprensión sintáctica.

El estado cognitivo parece tener un resultado heterogéneo en la ELA. La presencia de un deterioro cognitivo o conductual incluso leve (según lo definido por los criterios Strong de 2017) al inicio del estudio parece ser un factor de riesgo significativo para la aparición posterior de un síndrome frontotemporal en toda regla³⁸. Algunos estudios determinan que cuando

la demencia ya está presente en el momento del diagnóstico, el deterioro es más rápido³⁹. La cognición normal al inicio del estudio se asoció con la tendencia a permanecer cognitivamente intacta con el tiempo³⁸.

El deterioro cognitivo en ELA se asocia con una progresión más rápida de la enfermedad y un peor pronóstico, con una supervivencia reducida⁴⁰⁻⁴¹. Se ha encontrado que la calidad de vida de los pacientes es peor en el caso de deterioro cognitivo⁴¹.

La **cognición social** es un conjunto de procesos cognitivos que se utilizan para codificar, decodificar, almacenar, recuperar y utilizar información sobre las personas en las relaciones sociales. Tiene varias dimensiones, como la teoría de la mente (ToM), la empatía y el razonamiento moral. ToM se refiere a la capacidad de inferir los estados mentales y emocionales (es decir, creencias, preferencias e intenciones) de uno mismo y de los demás, y contribuye a la comprensión del comportamiento de otras personas. Se puede dividir en ToM afectiva y cognitiva.

Existen varios hallazgos sobre la cognición social en la ELA, aunque los resultados son bastante divergentes, debido a la heterogeneidad de las tareas utilizadas, estado cognitivo de los pacientes, o presencia de síntomas depresivos; *la ToM afectiva* parece verse afectada sistemáticamente, mientras que las puntuaciones en la *ToM cognitiva* parecen estar relacionadas el funcionamiento cognitivo de los pacientes. Los estudios que incluyen pacientes con deterioro cognitivo severo han informado déficits cognitivos de ToM⁴³, mientras que aquellos entre pacientes con deterioro cognitivo leve o moderado apuntan a ToM cognitivo conservado⁴³. Esto suscita la cuestión de un vínculo entre la cognición social y otros procesos cognitivos.

Varios estudios han demostrado que la percepción de las emociones se ve afectada en la ELA, especialmente para el disgusto y la sorpresa⁴⁴.

Ahora se conoce que el procesamiento de los pacientes de sus propias emociones (alexitimia) y la cognición social también parece estar alterado, aunque hasta ahora se han realizado muy pocos estudios en esta área⁴⁵.

La **apatía**, según varias publicaciones es el cambio de comportamiento más común²¹. El subtipo de apatía que se encuentra con más frecuencia en la ELA es la falta de iniciación, es decir, la falta de motivación para autogenerar pensamientos⁴⁶. Los pacientes en etapas avanzadas pueden mostrar agresividad y obsesión⁴⁷. También se han reportado desinhibición, impulsividad, falta de previsión y planificación, distracción, menor preocupación por la higiene, irritabilidad, mayor egocentrismo y menor preocupación por los sentimientos y necesidades de los demás, nuevos hábitos inusuales, pérdida de percepción y embotamiento de las emociones primarias de la felicidad, tristeza, miedo e ira³⁵. Asimismo, también se han observado cambios como falta de espontaneidad, desorganización y rigidez mental²⁵. La comprensión de estos cambios de comportamiento se altera en ALS-FTD, pero no en ELA sin demencia⁴⁸.

Rabkin y col. (2016)⁷ mostraron que, si bien el estado cognitivo no se correlaciona con el estado de ánimo, los pacientes con deterioro en el comportamiento informan más síntomas depresivos, mayor desesperanza, estado de ánimo negativo y más comentarios negativos de los cónyuges o cuidadores. Caga y col. (2018)⁴⁹ encontraron que la apatía se asoció con más síntomas depresivos y una peor calidad de vida, especialmente para la obtención de los logros y conexión con él medio.

La supervivencia en la ELA está muy influenciada por la presencia o ausencia de apatía, con una mediana de tiempo de supervivencia de 21,7 meses en el caso de apatía moderada a grave, 46,9 meses en el caso de apatía leve y 51,9 meses en el caso de apatía ausente⁴⁹. Por tanto, la apatía se correlaciona negativamente con el tiempo de supervivencia⁵⁰.

La forma en que cambian los síntomas conductuales a medida que avanza la enfermedad sigue siendo un tema de debate.

Los cuidadores pueden no ser conscientes del deterioro cognitivo o conductual leves, ya que el aumento de la discapacidad física da como resultado una pérdida de autonomía y una mayor dependencia de los demás para las tareas diarias.

RECOMENDACIONES

1. El Mini Examen del Estado Mental es una prueba insensible para ALS-ci y ALSbi.
2. En pacientes con síndromes disejecutivos frontales, se debe garantizar el consentimiento informado durante la toma de decisiones; considerando en algunos casos problemas en la capacidad para poder decidir las últimas voluntades.
3. Los cuidadores/profesionales de la salud deben estar informados y capacitados para un mejor manejo de las alteraciones cognitivas y conductuales.

EVALUACIÓN

Los Pacientes con ELA presentan afectados múltiples dominios cognitivos que incluyen funciones ejecutivas, funciones del lenguaje y cognición social, así como síntomas neuropsiquiátricos, y el estado de ánimo.

Estos síntomas, no siempre son percibidos por los cuidadores y van a requerir de atención profesional.

PROCEDIMIENTO

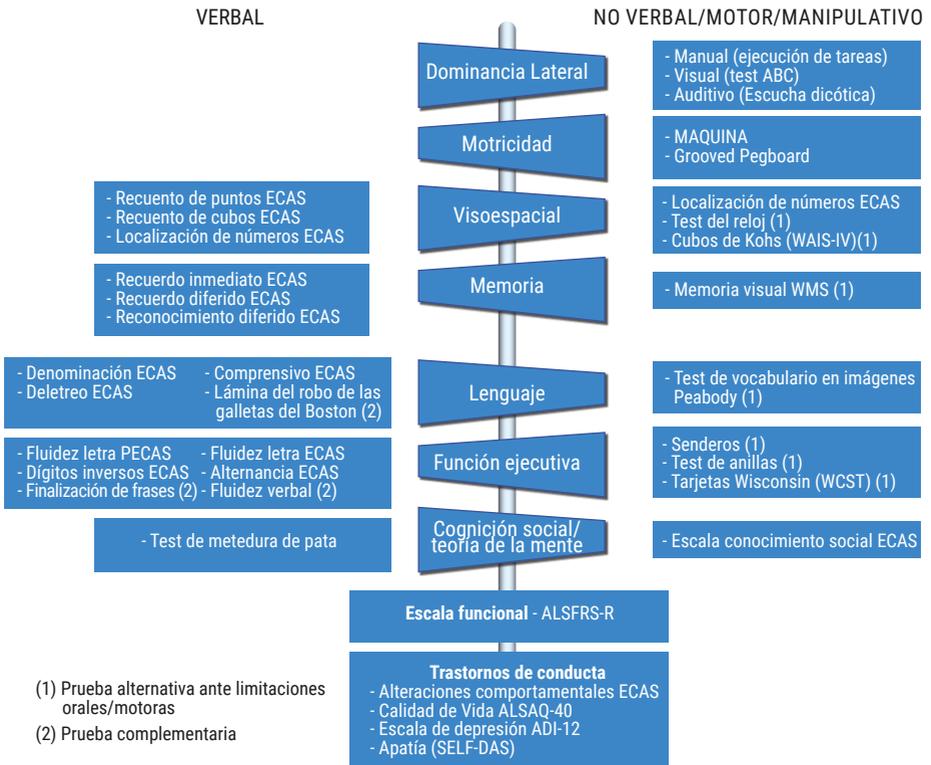
Entrevista al paciente

- Entrevista a familiares/cuidador principal interno o externo
- Aplicación de la escala funcional en ELA (ALSFRS-R)

- Aplicación de pruebas neuropsicológicas: de despistaje y específicas (ECAS, DAS, ALS-CBS, BBI)
- Aplicación de pruebas psicológicas: estado de ánimo, personalidad, calidad de vida (ADI-12, ALSAQ-40)
- Valoración y seguimiento en la Unidad de ELA: cada tres meses.
- Evaluación neuropsicológica completa: 1 vez por año, sobre todo al inicio y cuando sus capacidades físicas y motoras lo permitan.

PROTOCOLO DE EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

Tabla 2. Protocolo de evaluación Neuropsicológica



(1) Prueba alternativa ante limitaciones orales/motoras

(2) Prueba complementaria

RECOMENDACIONES

1. Las herramientas de detección rápida que incluyen pruebas de fluidez verbal pueden identificar a los pacientes en los que se exige una evaluación neuropsicológica más detallada.

CUIDADORES

Según estudios de varios investigadores, los síntomas de la ELA, que provocan mayor grado de tensión en los cuidadores, aumentando los niveles de angustia y la ansiedad, son la pérdida de una comunicación eficaz, la insuficiencia respiratoria, uso de BIPAP o ventilación mecánica invasiva⁵¹, aspectos sustanciales de la relación sexual de la pareja⁵², morir en casa o en el hospital⁵³, el proceso de duelo a partir del momento en que se les da el diagnóstico⁵⁴⁻⁵⁵, el comportamiento anormal de los pacientes (apatía, pérdida de empatía, desinhibición y falta de reconocimiento de los esfuerzos realizados para satisfacer sus necesidades⁵⁶⁻⁵⁸ y la muerte inminente del paciente.

A menudo se informa de que la angustia psicológica y la carga percibida de los cuidadores aumentan con el tiempo⁵⁹⁻⁶⁰, con restricciones personales, sociales y económicas, manifestando poco a poco problemas psicológicos y emocionales⁶⁰. Sin embargo, el estudio longitudinal de Rabkin encontró que los cuidadores tendían a estar menos deprimidos a medida que avanzaba la enfermedad, independientemente del resultado (muerte o traqueotomía), mientras que las puntuaciones de depresión de los pacientes permanecían estables.

La carga está determinada por una combinación de factores, que incluyen tanto la propia personalidad del cuidador como las características del paciente. A medida que avanza la enfermedad, los planes para el futuro de los pacientes, en particular en lo que respecta al soporte vital, también pueden influir en la calidad de vida de sus cuidadores.

Los cuidadores con frecuencia buscan información sobre la ELA, muchos participan activamente en las interacciones entre el paciente y el médico, desde el momento del diagnóstico hasta la toma de decisiones con respecto a las instrucciones anticipadas y la atención al final de la vida.

RECOMENDACIONES

El uso de dispositivos de comunicación alternativos aumentativos puede ayudar a restablecer la comunicación.

Una buena planificación, información y la aplicación de cuidados paliativos puede ayudar a manejar el stress⁵³.

El apoyo social, así como el afrontamiento anticipado de las dificultades previsibles, han demostrado ayudar a los cuidadores a afrontar el impacto de la enfermedad⁶¹.

DUELO

El duelo es el proceso de adaptación que permite restablecer el equilibrio personal y familiar roto por la muerte del ser querido. El duelo es **un proceso normal** pudiendo presentar síntomas cognitivos, afectivos, conductuales y físicos. Su **duración** es muy variable. Los 2 primeros años suelen ser los más duros, luego se experimenta un descenso progresivo del malestar emocional. Cada persona tiene su propio ritmo y necesita un tiempo distinto.

El paciente que muere pierde el mundo y la familia pierde al paciente, creándose heridas profundas de sufrimiento. Mediante diversas estrategias psicoterapéuticas se intenta conseguir que el deudo se ajuste y se adapte a la pérdida de forma gradual, facilitando un desarrollo saludable social y emocional.

Cuando hablamos de duelo crónico:

- El deudo piensa tanto en su persona querida que incluso le resulta difícil hacer las tareas que habitualmente realizaba.
- Lo busca por todas partes y casi a todas horas. No puede creer que ya no esté.
- No tiene planes ni metas y piensa que ya nada tiene sentido
- Esta amargado y enfadado con todos y por todo, cualquier cosa le irrita
- Ya no ve el mundo como antes, ha perdido la confianza en los demás y la sensación de seguridad
- Se siente culpable por estar vivo o cree que es injusto seguir vivo estando la persona querida muerta

Estas situaciones se presentan, pasado un tiempo prolongado desde el fallecimiento. La solicitud de apoyo del deudo es muy frecuente o de manera muy intensa requiriendo entonces un tratamiento psicoterapéutico.

RECOMENDACIONES

Darse permiso para estar en duelo, buscar apoyo en familiares y amigos, puede ser útil crear un espacio de recuerdos

Permitirse vivir y disfrutar de actividades placenteras

No tomar decisiones importantes de forma precipitada. Anticipar y organizar fechas señaladas

No conviene deshacerse de objetos o recuerdos precipitadamente

Los niños vivirán el duelo de acuerdo con su edad y el nivel de desarrollo evolutivo. Al igual que los mayores, pueden presentar unas manifestaciones que son consideradas normales. Sin embargo, es importante

estar atentos a estas señales de ALERTA para pedir ayuda a un profesional especializado:

- Síntomas de depresión, dificultades para dormir, pesadillas, baja autoestima, aislamiento social, rabietas frecuentes/prolongadas, apatía, insensibilidad. Miedo a estar solo.
- Fracaso escolar o no querer ir a la escuela. Comportamiento infantil durante un tiempo prolongado.
- Frecuentes dolores de cabeza, solos o acompañados de otras dolencias físicas.
- Deterioro en las relaciones familiares o de amigos. Conductas de riesgo: abuso de alcohol y otras drogas, peleas.
- Negación del dolor y alardes de madurez o fortaleza.
- Imitación excesiva de la persona fallecida y expresiones repetidas del deseo de reencontrarse con él/ella.

BIBLIOGRAFIA

1. Perls. F. Terapia gestalt. Arbol Editorial, México 1994.
2. Melzak. R. Pain: Past, present and future, Canada Jour Experim Psychology 1993; 47 (4): 615-629
3. Nelson ND, Trail M, Van JN, Appel SH, Lai EC. (2003), "Quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: perceptions, coping resources, and illness characteristics". J Palliat Med. Jun;6(3):417-24.
4. Jeammet P, Reynaud M, Consoli SM. (2003), "Psicología Médica, 2º edición. Barcelona, Masson S.A.

5. Bremer BA, Simone AL, Walsh S, Simmons Z, Felgoise SH. (2004), “Factors supporting quality of life over time for individuals with amyotrophic lateral sclerosis: the role of positive self-perception and religiosity” en *Ann Behav Med.* Oct;28(2):119-25.
6. Bungener, C., Piquard, A., Pradat, P.-F., Salachas, F., Meininger, V., and Lacomblez, L. (2005). Psychopathology in amyotrophic lateral sclerosis: a preliminary study with 27 ALS patients. *Amyotroph. Lateral Scler. Mot. Neuron Disord.* 6, 221–225. doi: 10.1080/14660820510037863
7. Rabkin, J., Goetz, R., Murphy, J. M., Factor-Litvak, P., Mitsumoto, H., and Als Cosmos Study Group, (2016). Cognitive impairment, behavioral impairment, depression, and wish to die in an ALS cohort. *Neurology* 87, 1320–1328. doi: 10.1212/WNL.0000000000003035
8. Wei, Q., Chen, X., Cao, B., Ou, R., Zhao, B., Wu, Y., et al. (2016). Associations between neuropsychiatric symptoms and cognition in Chinese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 17, 358–365. doi: 10.3109/21678421.2016.1154574
9. Chio A, Gauthier A, Montuschi A, Calvo A, Di Vito N, Ghiglione P, Mutani R. (2004), “A cross sectional study on determinants of quality of life in ALS”, en *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Nov;75(11):1597-601.
10. Mora JS, Salas T, Fajardo ML, Iváñez L, and Rodríguez-Santos F: Self perceived emotional functioning of Spanish patients with amyotrophic lateral sclerosis: a longitudinal study. *Frontiers in Psychology* 2013 Jan 8; 3:609. doi:10.3389/fpsyg.2012.00609.
11. O’Doherty LJ, Hickey A, Hardiman. (2003), “Psychological Impact and quality of life in Motor Neuron Disease: Comparisons to other

- Neurological Populations”. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and other motor neuron disorders*. 4 (Suppl 1): 32-34
12. Ferentinos, P., Paparrigopoulos, T., Rentzos, M., Zouvelou, V., Alexakis, T., and Evdokimidis, I. (2011). Prevalence of major depression in ALS: comparison of a semi-structured interview and four self-report measures. *Amyotroph. Lateral Scler.* 12, 297–302. doi: 10.3109/17482968.2011.556744
 13. Pisa, F. E., Logroscino, G., Casetta, A., Cecotti, L., Verriello, L., Bratina, A., et al. (2015). The use of antidepressant medication before and after the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based cohort study. *Neuroepidemiology* 44, 91–98. doi: 10.1159/000374119
 14. Thakore, N. J., and Piore, E. P. (2016). Depression in ALS in a large selfreporting cohort. *Neurology* 86, 1031–1038. doi: 10.1212/WNL.0000000000002465
 15. Jelsone-Swain, L., Persad, C., Votruba, K. L., Weisenbach, S. L., Johnson, T., Gruis, K. L., et al. (2012). The relationship between depressive symptoms, disease state, and cognition in amyotrophic lateral sclerosis. *Front. Psychol.* 3:542. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00542
 16. Carolyn Young, John Ealing, Christopher McDermott, Tim Williams, Ammar Al-Chalabi, Tahir Majeed, Rhys Roberts, Roger Mills & Alan Tennant (2021) Fatigue and anxiety mediate the effect of dyspnea on quality of life in amyotrophic lateral sclerosis, *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, DOI: 10.1080/21678421.2021.1990343
 17. Kurt, A., Nijboer, F., Matuz, T., and Kübler, A. (2007). Depression and anxiety in individuals with amyotrophic lateral sclerosis: epidemiolo-

- gy and management. *CNS Drugs* 21, 279–291. doi: 10.2165/00023210-200721040-00003
18. Vignola, A., Guzzo, A., Calvo, A., Moglia, C., Pessia, A., Cavallo, E., et al. (2008). Anxiety undermines quality of life in ALS patients and caregivers. *Eur. J. Neurol.* 15, 1231–1236. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02303.x
 19. Pagnini, F., Simmons, Z., Corbo, M., and Molinari, E. (2012). Amyotrophic lateral sclerosis: time for research on psychological intervention? *Amyotroph. Lateral Scler.* 13, 416–417. doi: 10.3109/17482968.2011.653572
 20. Verschueren, A., Kianimehr, G., Belingher, C., Salort-Campana, E., Loundou, A., Grapperon, A.-M., et al. (2018). Wish to die and reasons for living among patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 20, 68–73. doi: 10.1080/21678421.2018.153 0265
 21. Kasper, E., Schuster, C., Machts, J., Bittner, D., Vielhaber, S., Benecke, R., et al. (2015). Dysexecutive functioning in ALS patients and its clinical implications. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 16, 160–171. doi: 10.3109/21678421. 2015.1026267
 22. Beeldman, E., Raaphorst, J., Klein Twennaar, M., de Visser, M., Schmand, B. A., and de Haan, R. J. (2016). The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis update. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 87, 611–619. doi: 10.1136/jnnp-2015-310734
 23. Murphy, J., Factor-Litvak, P., Goetz, R., Lomen-Hoerth, C., Nagy, P. L., Hupf, J., et al. (2016). Cognitive-behavioral screening reveals prevalent impairment in a large multicenter ALS cohort. *Neurology* 86, 813–820. doi: 10.1212/WNL. 0000000000002305

24. Phukan, J., Elamin, M., Bede, P., Jordan, N., Gallagher, L., Byrne, S., et al. (2012). The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 83, 102–108. doi: 10.1136/jnnp-2011-300188
25. Consonni, M., Iannaccone, S., Cerami, C., Frasson, P., Lacerenza, M., Lunetta, C., et al. (2013). The cognitive and behavioural profile of amyotrophic lateral sclerosis: application of the consensus criteria. *Behav. Neurol.* 27, 143–153. doi: 10.3233/BEN-2012-110202
26. Montuschi, A., Iazzolino, B., Calvo, A., Moglia, C., Lopiano, L., Restagno, G., et al. (2015). Cognitive correlates in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in Italy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 86, 168–173. doi: 10.1136/jnnp-2013-307223
27. Irwin, D., Lippa, C. F., and Swearer, J. M. (2007). Cognition and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.* 22, 300–312. doi: 10.1177/1533317507301613
28. Flaherty, C., Kraft, J., Brothers, A., Harrison, M., Legro, R. S., Mani, A., et al. (2017). The relationship between oestrogen and executive functioning in ALS females with emerging frontotemporal lobar degeneration (FTLD) support a neuroendocrine model of FTLD attenuation. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 18, 74–85. doi: 10.1080/21678421.2016.1249487
29. Gordon, P. H., Delgado, D., Piquard, A., Bruneteau, G., Pradat, P.-F., Salachas, F., et al. (2011). The range and clinical impact of cognitive impairment in French patients with ALS: a cross-sectional study of neuropsychological test performance. *Amyotroph. Lateral Scler.* 12, 372–378. doi: 10.3109/17482968.2011.580847

30. Strutt, A. M., Palcic, J., Wager, J. G., Titus, C., Macadam, C., Brown, J., et al. (2012). Cognition, behavior, and respiratory function in amyotrophic lateral sclerosis. *ISRN Neurol.* 2012:912123. doi: 10.5402/2012/912123
31. Sterling, L. E., Jawaid, A., Salamone, A. R., Murthy, S. B., Mosnik, D. M., McDowell, E., et al. (2010). Association between dysarthria and cognitive impairment in ALS: a prospective study. *Amyotroph. Lateral Scler.* 11, 46–51. doi: 10.3109/ 17482960903207997
32. Zalonis, I., Christidi, F., Paraskevas, G., Zabelis, T., Evdokimidis, I., and Kararizou, E. (2012). Can executive cognitive measures differentiate between patients with spinal- and bulbar-onset amyotrophic lateral sclerosis? *Arch. Clin. Neuropsychol.* 27, 348–354. doi: 10.1093/arclin/acs031
33. Strong, M. J. (2017). Revisiting the concept of amyotrophic lateral sclerosis as a multisystems disorder of limited phenotypic expression. *Curr. Opin. Neurol.* 30, 599–607. doi: 10.1097/WCO.0000000000000488
34. Bock, M., Duong, Y.-N., Kim, A., Allen, I., Murphy, J., and Lomen-Hoerth, C. (2016). Cognitive-behavioral changes in amyotrophic lateral sclerosis: screening prevalence and impact on patients and caregivers. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 17, 366–373. doi: 10.3109/21678421.2016.116 5257
35. Burke, T., Pinto-Grau, M., Lonergan, K., Bede, P., O’Sullivan, M., Heverin, M., et al. (2017). A Cross-sectional population-based investigation into behavioral change in amyotrophic lateral sclerosis: subphenotypes, staging, cognitive predictors, and survival. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 4, 305–317. doi: 10.1002/ acn3.407

36. Mioshi, E., Caga, J., Lillo, P., Hsieh, S., Ramsey, E., Devenney, E., et al. (2014). Neuropsychiatric changes precede classic motor symptoms in ALS and do not affect survival. *Neurology* 82, 149–155. doi: 10.1212/WNL.000000000000023
37. Woolley, S. C., and Rush, B. K. (2017). Considerations for clinical neuropsychological evaluation in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Clin. Neuropsychol.* 32, 906–916. doi: 10.1093/arclin/acx089
38. Elamin, M., Bede, P., Byrne, S., Jordan, N., Gallagher, L., Wynne, B., et al. (2013). Cognitive changes predict functional decline in ALS: a populationbased longitudinal study. *Neurology* 80, 1590–1597. doi: 10.1212/WNL.0b013e31828f18ac
39. Woolley, S. C., and Katz, J. S. (2008). Cognitive and behavioral impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 19, 607–617. doi: 10.1016/j.pmr.2008.04.002
40. Hu, W. T., Shelnutt, M., Wilson, A., Yarab, N., Kelly, C., Grossman, M., et al. (2013). Behavior matters—cognitive predictors of survival in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 8:e57584. doi: 10.1371/journal.pone.0057584
41. Xu, Z., Alruwaili, A. R. S., Henderson, R. D., and McCombe, P. A. (2017). Screening for cognitive and behavioural impairment in amyotrophic lateral sclerosis: frequency of abnormality and effect on survival. *J. Neurol. Sci.* 376, 16–23. doi: 10.1016/j.jns.2017.02.061
42. Carluer, L., Mondou, A., Buhour, M.-S., Laisney, M., Pélerin, A., Eustache, F., et al. (2015). Neural substrate of cognitive theory of mind impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* 65, 19–30. doi: 10.1016/j.cortex.2014.12.010

43. Trojsi, F., Siciliano, M., Russo, A., Passaniti, C., Femiano, C., Ferrantino, T., et al. (2016). Theory of mind and its neuropsychological and quality of life correlates in the early stages of amyotrophic lateral sclerosis. *Front. Psychol.* 7:1934. doi: 10.3389/fpsyg.2016.01934
44. Bora, E. (2017). Meta-analysis of social cognition in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* 88, 1–7. doi: 10.1016/j.cortex.2016. 11.012
45. Benbrika, S., Doidy, F., Carluer, L., Mondou, A., Buhour, M.-S., Eustache, F., et al. (2018). Alexithymia in amyotrophic lateral sclerosis and its neural correlates. *Front. Neurol.* 9:566. doi: 10.3389/fneur.2018.00566
46. Radakovic, R., Stephenson, L., Newton, J., Crockford, C., Swingler, R., Chandran, S., et al. (2017). Multidimensional apathy and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* 94, 142–151. doi: 10.1016/j.cortex.2017.06.023
47. Marconi, A., Meloni, G., Fossati, F., Lunetta, C., Bastianello, S., Melazzini, M., et al. (2012). Aggressiveness, sexuality, and obsessiveness in late stages of ALS patients and their effects on caregivers. *Amyotroph. Lateral Scler.* 13, 452–458. doi: 10.3109/17482968.2012.696658
48. Woolley, S. C., Moore, D. H., and Katz, J. S. (2010). Insight in ALS: awareness of behavioral change in patients with and without FTD. *Amyotroph. Lateral Scler.* 11, 52–56. doi: 10.3109/17482960903171110
49. Caga, J., Hsieh, S., Highton-Williamson, E., Zoing, M. C., Ramsey, E., Devenney, E., et al. (2018). Apathy and its impact on patient outcome in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* 265, 187–193. doi: 10.1007/s00415-017-8688-4

50. Unglik, J., Bungener, C., Delgadillo, D., Salachas, F., Pradat, P. F., Bruneteau, G., et al. (2018). Emotional feeling in patients suffering from amyotrophic lateral sclerosis. *Geriatr. Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.* 16, 414–422. doi: 10.1684/pnv.2018.0762
51. Mustfa N, Walsh E, Bryant V, et al. The effect of noninvasive ventilation on ALS patients and their caregivers. *Neurology* 2006; 66: 1211–1217.
52. Wasner M, Bold U, Vollmer TC, Borasio GD. Sexuality in patients with amyotrophic lateral sclerosis and their partners. *J Neurol* 2004; 251: 445–448.
53. Neudert C, Oliver D, Wasner M, Borasio GD. The course of the terminal phase in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2001; 248: 612–616.
54. Hebert RS, Lacomis D, Easter C, Frick V, Shear MK. Grief support for informal caregivers of patients with ALS: a national survey. *Neurology* 2005; 64: 137–138.
55. Paz-Rodriguez F, Andrade-Palos P, Llanos-Del Pilar AM. Emotional consequences of providing care to amyotrophic lateral sclerosis patients. *Rev Neurol* 2005; 40: 459–464.
56. Watermeyer, T. J., Brown, R. G., Sidle, K. C. L., Oliver, D. J., Allen, C., Karlsson, J., et al. (2015). Executive dysfunction predicts social cognition impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* 262, 1681–1690. doi: 10.1007/s00415-015-7761-0
57. Tremolizzo, L., Pellegrini, A., Susani, E., Lunetta, C., Woolley, S. C., Ferrarese, C., et al. (2016). Behavioural but not cognitive impairment is a determinant of caregiver burden in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur. Neurol.* 75, 191–194. doi: 10.1159/000445110

58. Burke, T., Elamin, M., Galvin, M., Hardiman, O., and Pender, N. (2015). Caregiver burden in amyotrophic lateral sclerosis: a cross-sectional investigation of predictors. *J. Neurol.* 262, 1526–1532. doi: 10.1007/s00415-015-7746-z
59. Gauthier, A., Vignola, A., Calvo, A., Cavallo, E., Moglia, C., Sellitti, L., et al. (2007). A longitudinal study on quality of life and depression in ALS patient-caregiver couples. *Neurology* 68, 923–926. doi: 10.1212/01.wnl.0000257093.53430.a8
60. Chio` A, Gauthier A, Vignola A, et al. Caregiver time use in ALS. *Neurology* 2006; 67: 902–904.
61. Goldstein, L. H., Adamson, M., Jeffrey, L., Down, K., Barby, T., Wilson, C., et al. (1998). The psychological impact of MND on patients and carers. *J. Neurol. Sci.* 160(Suppl. 1), S114–S121.

CAPÍTULO 3.

TRATAMIENTO PATOGENICO

Francisco Javier Rodríguez de Rivera.
Servicio de Neurología.

La ELA se caracteriza por la degeneración selectiva de las motoneuronas superiores en la corteza motora primaria y de las motoneuronas inferiores en el tronco encefálico y la médula espinal.

La identificación de los mecanismos moleculares por los cuales las motoneuronas degeneran en la ELA es crucial para comprender la progresión de la enfermedad y para el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos.

Se han propuesto varias hipótesis al respecto y parece probable que la combinación de mecanismos, en lugar de un solo mecanismo, contribuya a la neurodegeneración en la ELA, lo que apunta a una patogénesis multifactorial;

DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL

El daño mitocondrial es una característica común de muchas enfermedades neurodegenerativas. Se han observado alteraciones morfológicas en las mitocondrias en motoneuronas espinales y músculo esquelético de pacientes con ELA y en el modelo murino de la enfermedad (ratones SOD1(G93A))¹⁻³.

Además, se ha detectado la producción anormal de ATP y ROS, disfunción en la homeostasis energética y homeostasis del calcio, alteración del desencadenamiento de la apoptosis, así como alteración del transporte mitocondrial a lo largo de los axones en ratones y pacientes transgénicos con ELA⁴⁻⁷.

EXCITOTOXICIDAD DEL GLUTAMATO

El glutamato, el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central. La concentración de glutamato en la hendidura sináptica está regulada, evitando la excitotoxicidad. Una activación excesiva o prolongada de los receptores de glutamato da como resultado la degeneración y eventualmente la muerte de las neuronas involucradas⁸.

La excitotoxicidad del glutamato fue una de las primeras hipótesis propuestas como mecanismo patogénico de la ELA⁹. Se observó que en la corteza motora y la médula espinal de pacientes con ELA y modelos de ratones SOD1 tenían un nivel reducido de EAAT2. Esto conduce a un aumento de la concentración de glutamato sináptico y a una sobreestimulación de los receptores postsinápticos de glutamato, determinando una degeneración neuronal excitotóxica^{10 y 11}.

ESTRÉS OXIDATIVO

Los radicales libres o ROS son productos naturales del metabolismo del oxígeno. El término estrés oxidativo se utiliza cuando la producción de ROS es superior a la capacidad de las células para eliminarlas. Esto conduce a la acumulación de ROS, lo que provoca daños irreversibles en estructuras celulares y macromoléculas, como proteínas, ADN y ARN.

Se ha propuesto que la SOD1 mutante podría revertir su actividad antioxidante normal produciendo superóxido tóxico y convirtiendo a SOD1 en la fuente del estrés oxidativo^{12 y 13}. Se encontraron así niveles elevados de radicales libres y de daño oxidativo en muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR), suero y orina de pacientes con ELA¹¹.

AGREGADOS DE PROTEÍNAS

Los agregados de proteínas son un nexo patológico de muchas enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, el Parkinson, la enfermedad de Huntington y la ELA. Estos agregados derivan de la acumulación de proteínas mal plegadas, las cuales se oligomerizan y agregan, adquiriendo propiedades tóxicas¹⁴.

Se han encontrado inclusiones ricas en proteínas SOD1 y otras proteínas mutadas relacionadas con la ELA, como TDP43 o FUS en tejidos de casos de ELA, así como en ratones transgénicos SOD1 mutantes¹.

La acumulación de TDP43 y FUS en el citoplasma probablemente se deba a mutaciones que impiden su transporte al núcleo¹⁵.

ACUMULACIÓN DE NEUROFILAMENTOS (NF)

La acumulación y/o agregación de NF en los cuerpos celulares y los axones, y la ubicación anormal de los NF fosforilados en el cuerpo celular son características patológicas típicas de la ELA. Los mecanismos que conducen a la formación de agregados de NF en la ELA aún no están claros. Las mutaciones en los genes NF parecen estar correlacionadas con la fosforilación anormal de NF. Esta acumulación podría estar en la base de defectos en el transporte axonal de otros componentes celulares importantes para la supervivencia celular, como las mitocondrias¹⁶.

NEUROINFLAMACIÓN

Una característica común las enfermedades neurodegenerativas es la respuesta inflamatoria, caracterizada por microglía activada, astrogliosis e infiltración de células inmunitarias en los sitios de lesión neuronal.

En la ELA, la interacción entre las motoneuronas y la microglía inicialmente protege a las neuronas. Cuando el daño de las motoneuronas

empeora, las motoneuronas y los astrocitos liberan proteínas mal plegadas (como la SOD1 mutada) y otras moléculas tóxicas que estimulan la activación de las células microgliales, que cambian de un fenotipo antiinflamatorio y neuroprotector a uno proinflamatorio y neurotóxico^{17,18}.

ENFOQUES TERAPÉUTICOS BASADOS EN LA PATOGENIA DE LA ELA

Hasta la fecha no existe un tratamiento eficaz para curar o paliar significativamente la calidad de vida de los pacientes de ELA. Sin embargo, se han propuesto varias estrategias terapéuticas basadas en su patogenia.

TERAPIA FARMACOLÓGICA

· Riluzol

El único fármaco aprobado es el Riluzol (2-amino-6-trifluorometoxi benzotiazol), que actúa como un inhibidor de la liberación de glutamato de las terminales presinápticas al bloquear los canales de sodio dependientes de voltaje, por lo que limitaría la excitotoxicidad del glutamato.

Los estudios in vitro demostraron que el riluzol protege las líneas celulares de motoneuronas del estrés por glutamato, bloqueando el daño excitotóxico (Doble, 1997). También se ha observado neuroprotección in vivo en modelos de ELA, en los que el tratamiento con el fármaco antes del inicio prolonga la supervivencia y frena la neurodegeneración, mejorando el rendimiento motor de los animales tratados¹⁹. En los ensayos clínicos pivotaes se observó que el tratamiento con riluzol (100 mg diarios) prolongaba la vida de los pacientes unos meses²⁰. Sin embargo, una revisión reciente de estudios de Real World Evidence (RWE), concluyó que el uso de riluzol prolongaría la vida 6-19 meses²¹. Las guías internacionales de práctica clínica en ELA (EFNS task force) recomiendan iniciar el tratamiento

con riluzol lo antes posible tras el diagnóstico²² y mantenerlo a lo largo del curso de progresión de la enfermedad²³

Desde 2014 está disponible la suspensión oral de Riluzol, que facilita la toma de este medicamento, aumentando la calidad de vida de pacientes y de sus cuidadores. Esta nueva presentación permite una administración más adecuada para los afectados de ELA dada la alta incidencia de dificultades para la deglución en esta enfermedad, y a su vez puede ser administrado a través de gastrostomías. Con su uso se minimiza el riesgo de atragantamientos, aspiraciones respiratorias y obstrucción de las sondas de gastrostomía.

· **Edaravone**

Edaravone (3-metil-1-fenil-2-pirazolina-5-ona) tiene un gran efecto en su papel como eliminador de radicales libres de oxígeno, que tiene un mecanismo citoprotector y neuroprotector contra el estrés oxidativo^{24,26}.

Ha habido cuatro ensayos clínicos que estudiaron la seguridad y eficacia de edaravone. La edaravona cumpliría su beneficio neuroprotector como eliminador de radicales, antioxidante y antiinflamatorio contra el estrés oxidativo y las ROS, prolongando la supervivencia de los pacientes y mostrando una leve mejora en la puntuación ALSFRS-R, que mide la funcionalidad del paciente²⁷.

Sin embargo, pese a que la aprobación de edaravone para su comercialización fue en 2015 en Japón, posteriormente, en 2017, fue aprobado por la FDA como tratamiento para la ELA, los datos no fueron presentados a la EMA para su aprobación en Europa y está pendiente de la finalización de nuevos ensayos clínicos para su aprobación.

Las estrategias farmacológicas están dirigidas contra uno o unos pocos mecanismos alterados involucrados en la ELA y su uso tiene solo un impacto mínimo en el curso de la enfermedad.

Probablemente, para un abordaje terapéutico eficaz podría ser de ayuda contrarrestar diferentes mecanismos patogénicos implicados en la enfermedad.

Por ello, dado que el trasplante de células madre y la terapia génica pueden actuar a través de múltiples mecanismos, en los últimos años se ha dirigido un creciente interés a estas aproximaciones terapéuticas, pero sin que aún hallan dado ningún resultado aplicable a la práctica clínica.

CONCLUSIONES

Los pacientes de ELA deben ser tratados con Riluzol pues mejora su supervivencia.

La suspensión oral de Riluzol mejora la calidad de vida de los enfermos, frente a su formulación en comprimidos al evitar riesgos de atragantamientos y obstrucción de gastrostomías.

Si Edaravone pasa con éxito los nuevos ensayos, sería una nueva opción terapéutica asociada a Riluzol.

Se precisan mayores estudios de terapia celular y terapias génicas, específicas para las diferentes mutaciones causales, para poder definir un abordaje terapéutico patogénico realmente eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boillée, S., Yamanaka, K., Lobsiger, C. S., Copeland, N. G., Jenkins, N. A., Kassiotis, G., et al. (2006b). Onset and progression in inherited ALS determined by motor neurons and microglia. *Science* 312, 1389–1392. doi: 10.1126/science. 112351.

2. Sasaki, S., and Iwata, M. (2007). Mitochondrial alterations in the spinal cord of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neuro-pathol. Exp. Neurol.* 66, 10–16.
3. Magrané, J., and Manfredi, G. (2009). Mitochondrial function, morphology, and axonal transport in amyotrophic lateral sclerosis. *Antioxid. Redox Signal.* 11, 1615–1626.
4. Pasinelli, P., Houseweart, M. K., Brown, R. H. Jr., and Cleveland, D. W. (2000). Caspase-1 and -3 are sequentially activated in motor neuron death in Cu,Zn superoxide dismutase-mediated familial amyotrophic lateral sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 97, 13901–13906
5. Mattiazzi, M., D'Aurelio, M., Gajewski, C. D., Martushova, K., Kiaei, M., Beal, M. F., et al. (2002). Mutated human SOD1 causes dysfunction of oxidative phosphorylation in mitochondria of transgenic mice. *J. Biol. Chem.* 277, 29626–29633.
6. Menzies, F. M., Cookson, M. R., Taylor, R. W., Turnbull, D. M., Chrzanowska-Lightowlers, Z. M., Dong, L., et al. (2002). Mitochondrial dysfunction in a cell culture model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 125, 1522–1533.
7. Damiano, M., Starkov, A. A., Petri, S., Kipiani, K., Kiaei, M., Mattiazzi, M., et al. (2006). Neural mitochondrial Ca²⁺ capacity impairment precedes the onset of motor symptoms in G93A Cu/Zn-superoxide dismutase mutant mice. *J. Neurochem.* 96, 1349–1361.
8. Shaw, P. J., and Eggett, C. J. (2000). Molecular factors underlying selective vulnerability of motor neurons to neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* 247, I17–I27.
9. Bendotti, C., and Carri, M. T. (2004). Lessons from models of SOD1-linked familial ALS. *Trends Mol. Med.* 10, 393–400

- 10 Lin, C. L., Bristol, L. A., Jin, L., Dykes-Hoberg, M., Crawford, T., Clawson, L., et al. (1998). Aberrant RNA processing in a neurodegenerative disease: the cause for absent EAAT2, a glutamate transporter, in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuron* 20, 589–602.
- 11 Zarei, S., Carr, K., Reiley, L., Diaz, K., Guerra, O., Altamirano, P. F., et al. (2015). A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surg. Neurol. Int.* 6:171.
- 12 Beckman, J. S., Estévez, A. G., Crow, J. P., and Barbeito, L. (2001). Superoxide dismutase and the death of motoneurons in ALS. *Trends Neurosci.* 24, S15–S20.
- 13 Liochev, S. I., and Fridovich, I. (2003). Mutant Cu,Zn superoxide dismutases and familial amyotrophic lateral sclerosis: evaluation of oxidative hypotheses. *Free Radic. Biol. Med.* 34, 1383–1389.
- 14 Julien, J.-P. (2001). Amyotrophic lateral sclerosis: unfolding the toxicity of the misfolded. *Cell* 104, 581–591.
- 15 Dormann, D., and Haass, C. (2011). TDP-43 and FUS: a nuclear affair. *Trends Neurosci.* 34, 339–348.
- 16 Xiao, S., McLean, J., and Robertson, J. (2006). Neuronal intermediate filaments and ALS: a new look at an old question. *Biochim. Biophys. Acta* 1762, 1001–1012.
- 17 Appel, S. H., Zhao, W., Beers, D. R., and Henkel, J. S. (2011). The microglial motoneuron dialogue in ALS. *Acta Myol.* 30, 4–8.
- 18 Zhao, W., Beers, D. R., and Appel, S. H. (2013). Immune-mediated mechanisms in the path progression of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 8, 888–899.

19. Gurney, M. E., Fleck, T. J., Himes, C. S., and Hall, E. D. (1998). Riluzole preserves motor function in a transgenic model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 50, 62–66.
20. Miller, R. G., Mitchell, J. D., and Moore, D. H. (2012). Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst. Rev.* 3:CD001447.
21. Jinsy A. Andrews, Carlayne E. Jackson, Terry D. Heiman-Patterson, Paolo Bettica, Benjamin Rix Brooks & Erik P. Pioro (2020) Real-world evidence of riluzole effectiveness in treating amyotrophic lateral sclerosis, *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 21:7-8, 509-518, DOI: 10.1080/21678421.2020.1771734
22. EFNS de 2012: EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis; Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P, Hardiman O, Kollewe K, Morrison KE, Petri S, Pradat PF, Silani V, Tomik B, Wasner M, Weber M. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2012 Mar;19(3):360-75. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03501
23. Radunović A, Mitsumoto H, Leigh PN. Clinical care of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2007 Oct;6(10):913-25. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70244-2. PMID: 17884681.
24. Watanabe K., Tanaka M., Yuki S., Hirai M., Yamamoto Y. How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis? *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2018;62:20–38.
25. Trial C. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017

26. NCBI . *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; Bethesda, MD, USA: 2019. LiverTox: Edaravone-Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury.
27. Shefner J., Heiman-Patterson T., Piro E.P., Wiedau-Pazos M., Liu S., Zhang J., Agnese W., Apple S. Long-term edaravone efficacy in amyotrophic lateral sclerosis: Post-hoc analyses of Study 19 (MCI186-19) *Muscle Nerve*. 2020;61:218–221.

CAPÍTULO 4.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO FARMACOLÓGICO

María Hernández Barral.
Servicio de Neurología.

Hasta la fecha, el Riluzol, un fármaco que inhibe la liberación del Glutamato es el único medicamento utilizado para el tratamiento de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (con excepción de Japón, Canadá, EEUU y Suiza donde está aprobado Edaravone para uso intravenoso); si bien la enfermedad carece en la actualidad de un tratamiento curativo, los pacientes con ELA sufren numerosos síntomas asociados a la enfermedad, algunos de los cuales podemos tratarlos, ayudando a mejorar en algo su calidad de vida; Es importante un manejo multidisciplinar de los mismos así como irlo actualizando y adaptando a la situación que presenta el paciente en cada momento de la enfermedad.

Aunque los usos de algunos de estos tratamientos están basados en estudios de series de casos, es la práctica habitual la que ha mostrado la posibilidad de manejar muchos de estos síntomas habituales en la enfermedad como:

ESPASTICIDAD

El aumento de tono muscular es habitual en los pacientes, debido a la afectación de la primera motoneurona, produciendo rigidez en músculos que además tienen debilidad, lo que dificulta aún más el movimiento, pudiendo además producir dolor.

La Fisioterapia (ver capítulo específico) es importante en el manejo de este síntoma; si bien hay varios fármacos que pueden utilizarse, siempre individualizando las dosis para cada paciente y aumentando las mismas de forma lenta para poder identificar y minimizar la aparición de efectos secundarios.

Los fármacos más frecuentemente utilizados y eficaces son:

- BACLOFENO vía oral, comenzando con 5 mg/día y TIZANIDINA con dosis inicial de 2mg/día, aumentando progresivamente ambos en dos o tres dosis al día, según eficacia y tolerancia.
- Otros fármacos como las Benzodiazepinas, Gabapentina o Dantroleño han demostrado ser menos eficaces en el manejo de este síntoma
- TOXINA BOTULÍNICA: En aquellos casos excepcionales en los que el aumento de tono está localizado en algún músculo de forma marcada, siempre reevaluando la eficacia antes de la siguiente dosis.

CALAMBRES

Los calambres son contracciones involuntarias y dolorosas, habituales en la ELA debido a la afectación de la segunda motoneurona.

El uso de diferentes fármacos para este síntoma se basa en la experiencia más que en análisis sistemáticos:

- SULFATO DE QUININA: indicado como fármaco de primera línea según las guías NICE, con dosis de 100 a 300 mg/día; Si bien, es importante tener en cuenta la posibilidad de aparición y el perfil de efectos adversos.
- CARBAMAZEPINA: En la práctica clínica es un fármaco frecuentemente utilizado para este síntoma, con eficacia habitual; la dosis de inicio suele ser de 100 ó 200 mg en el momento del día en que predominen los calambres (habitualmente por la noche) pudiendo ir aumentando en una o varias dosis según tolerancia y eficacia.
- Otros fármacos como el Magnesio, Baclofeno, Clonazepam o Gabapentina se utilizan en la práctica clínica para manejo de los calambres en paciente con ELA aunque no existen ensayos clínicos hasta la fecha que hayan mostrado su efectividad.

SIALORREA

El aumento de salivación en los pacientes con ELA es habitual, debido principalmente a que la debilidad de los músculos faríngeos produce dificultad para poder tragar la saliva.

El tratamiento con fármacos anticolinérgicos se basa en la experiencia clínica, ya que hasta la fecha no existen ensayos clínicos realizados.

Las guías EFNS proponen el tratamiento con Amitriptilina o gotas sublinguales de Atropina como fármacos de primera línea:

- **AMITRIPTILINA:** Dosis de inicio de 10 mg que puede irse aumentando según tolerancia; El principal efecto secundario es la somnolencia, por lo que es preferible iniciar el tratamiento por la noche, aunque en algunas ocasiones es necesario una segunda dosis por la mañana
- **ATROPINA** al 1% en gotas sublinguales 3-4 veces al día

Además, en casos refractarios, puede utilizarse Toxina Botulínica o la Radioterapia, para los que sí existe algún ensayo clínico realizado que muestra la eficacia de dichos tratamientos.

- **TOXINA BOTULÍNICA:** La toxina Botulínica tipo A a dosis de 250 U o tipo B a dosis de 2500 U en las glándulas parótidas o submandibulares es bien tolerada aunque es importante individualizar la pertinencia del tratamiento ya que puede empeorar la disfagia, por lo que en paciente con este síntoma que no sean portadores de sonda de gastrostomía es recomendable la utilización de fármacos vía oral para evitar dicho efecto secundario.
- Se han realizado estudios de series de casos de RADIOTERAPIA en sialorrea refractaria, que han mostrado la eficacia de tratamientos a altas dosis (> 16 Gy) con terapia de electrones, si bien es importante tener en cuenta la posibilidad de que se produzca sequedad de mucosa oral irreversible como efecto secundario.

- En algunas guías se recomienda también el uso de nebulizaciones con suero salino fisiológico o broncodilatadores anticolinérgicos.

DETERIORO COGNITIVO

Desde hace varios años se conoce la existencia de un deterioro cognitivo de perfil frontal asociado a la enfermedad hasta en la mitad de los pacientes, pudiendo cumplir criterios de Demencia Fronto Temporal hasta un 15% de los pacientes tal y como se explica en el capítulo correspondiente.

Aunque no existe un tratamiento específico para el deterioro cognitivo, es posible tratar síntomas asociados al mismo como la agitación o el insomnio (que es frecuente en la mayor parte de los pacientes con o sin deterioro cognitivo).

El manejo farmacológico de estos síntomas no difiere del habitual utilizado en otras demencias:

- **NEUROLÉPTICOS:** El uso de neurolépticos atípicos como la Quetiapina (menos efectos extrapiramidales) o Risperidona puede plantearse en los pacientes que presentan inquietud, agitación o agresividad.
- **QUETIAPINA:** Puede iniciarse el tratamiento a dosis bajas, desde 25 mg/día en el momento en que el paciente esté más inquieto e ir subiendo según tolerancia y eficacia
- **RISPERIDONA:** Comenzando por dosis de 0,5 mg y aumentando progresivamente; Tiene mayor tasa de efectos secundarios extrapiramidales que el anterior.

INSOMNIO

- TRAZODONA

Si el paciente padece insomnio puede plantearse tratamiento con Trazodona desde dosis de 50 mg/noche y aumentando según tolerancia

hasta un máximo de 200 mg/día; Además, puede darse durante el día en casos que presenten agitación, si bien el efecto secundario de somnolencia es importante, por lo que habría que plantear otros fármacos con menos efectos secundarios en este sentido para la agitación diurna.

- MIRTAZAPINA

En casos de insomnio, desde 15 mg/noche a 30 mg/noche

- MELATONINA

Puede plantearse este tratamiento en casos de insomnio, bien de liberación inmediata, retardada o mixta según sea de conciliación, mantenimiento o mixto respectivamente

- ZOLPIDEM

En caso de insomnio sin otros síntomas puede comenzarse con 5 mg/noche o aumentar hasta 10 mg/noche

- OTROS

Los antidepresivos ISRS, la Gabapentina o las Benzodiazepinas también han demostrado eficacia en el control de estos síntomas; Si bien las últimas siempre pueden empeorar el estado confusional del paciente que presenta deterioro cognitivo por lo que habría que individualizar la pertinencia del tratamiento.

DOLOR

El dolor se produce en la enfermedad secundariamente a determinadas circunstancias habituales como la espasticidad, los calambres, la incapacidad para cambiar de postura o la presión mantenida sobre zonas de apoyo.

El manejo de este dolor es similar al que se lleva a cabo en otras enfermedades, comenzando por Paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos

en casos de dolor más leve y pudiendo asociarse opioides en casos de dolor moderado o grave.

BIBLIOGRAFÍA

1. Salivary glands radiotherapy to reduce sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis: dose and energy. *Cancer Radiother.* 2013 Jun;17(3):191-5. doi: 10.1016/j.canrad.2013.01.010. Epub 2013 Mar 19
2. Disease-modifying and symptomatic treatment of amyotrophic lateral sclerosis. Johannes Dorst, Albert C. Ludolph and Annemarie Huebers. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders.* 2018, Vol. 11: 1–16
3. Supportive and symptomatic management of amyotrophic lateral sclerosis Esther V. Hobson and Christopher J. McDermott. *Nat Rev Neurol.* 2016 Sep;12(9):526-38.
4. Miller, R. G. et al. Practice Parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review). *Neurology* 73, 1227–1233 (2009).
5. National Institute for Clinical Excellence, U. K. Motor neurone disease: assessment and management. NG521-47[online] <https://www.nice.org.uk/guidance/NG42> (2016).
6. Baldinger, R., Katzberg, H. D. & Weber, M. Treatment cramps amyotroph. lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* Issue 4 Art No.: CD004157 (2012).

CAPÍTULO 5. ENSAYOS CLÍNICOS EN ELA

Delia Chaverri Rada.
Servicio de Neurología.

Desde los años 80 se vienen realizando ensayos clínicos con diferentes dianas terapéuticas a la luz de la investigación sobre la patogenia de la enfermedad. Más de 70 moléculas han sido probadas, pero hasta hoy, sólo el fármaco antiglutamatérgico: **Riluzol** en 1995 y más recientemente el antioxidante **Edaravone**, en 2017 (No en Europa) han sido aprobados para el tratamiento de la ELA.

FÁRMACOS APROBADOS

A finales de los 80 y comienzos de los 90 se publicaron los primeros trabajos implicando a la homeostasis del glutamato en la ELA. Hoy numerosos estudios confirman que la **excitotoxicidad por glutamato** contribuye a la degeneración de las motoneurona¹. Dos ensayos clínicos y metaanálisis posteriores confirmaron un significativo aunque modesto aumento de supervivencia con el Riluzol^{1,2}. En esta línea de moduladores de la transmisión glutamatérgica se han probado muchos fármacos con resultados negativos; entre ellos: retigabina, Memantina, Talampanel, Perampanel, Mexiletine, Ceftriaxona, Celecoxib, Lamotrigina, Gabapentina o Nimodipino⁴⁻⁶.

El otro fármaco aprobado actualmente es edaravone, aprobada por la FDA en base a dos ensayos realizados en pacientes japoneses que demostraron un ligero efecto sobre la velocidad de deterioro funcional^{7,8}; se prescribe básicamente en Estados Unidos, Canadá y Japón. Su administración es intravenosa en ciclos de 2 semanas alternando con 2 de descanso. Todavía están en curso ensayos confirmatorios a más largo plazo y actualmente

está arrancando un ensayo a nivel mundial con una formulación oral. El edaravone es un captador de radicales libres que parece proteger tanto a las neuronas como a la glía del **estrés oxidativo**.

Sin embargo, otras estrategias con diversos fármacos antioxidantes han fallado sistemáticamente; es el caso de N-acetilcisteína, Vitamina E o Coenzima Q10^{9,10}. Se ha planteado utilizar antioxidantes que atraviesen más fácilmente la barrera hemato-encefálica; como los inhibidores de monoamino oxidasa-B. Entre ellos se han hecho ensayos con Selegilina y Rasagilina que han resultado negativos^{11,12}.

OTRAS ESTRATEGIAS

Inhibir la neuroinflamación. En los últimos años, la neuroinflamación ha emergido como un proceso muy ligado a la neurodegeneración. En el tejido nervioso de los pacientes con ELA se observa activación anormal de astrocitos y microglía^{13,14} así como infiltración por linfocitos T CD4 y CD8 con efecto citotóxico. En esta línea se han probado algunas moléculas con propiedades antiinflamatorias que podrían suprimir la producción de citoquinas proinflamatorias, así como la proliferación de células gliales. Algunos de los ensayos realizados con este perfil de fármaco han sido los de Pioglitazona, Minociclina, Clorito sódico, Talidomida, o Ibudilast^{15,16}. Este último todavía en liza en un ensayo fase 3.

Masitinib es un inhibidor de citosin-kinasa CSF1-R/c-kit que reduce la proliferación de la microglía en el modelo animal de E SOD1, alcanzó un resultado positivo en un ensayo 2/3 mostrando una significativa reducción del deterioro funcional de los pacientes¹⁷. Sin embargo, la Agencia Europea del Medicamento puso algunas objeciones y no lo autorizó, a la espera de un nuevo ensayo, que precisamente se está llevando a cabo en la actualidad. También está en proceso la realización de un ensayo con un inhibidor de RIPK1 que va en la misma línea¹⁸ y en estudio otros fármacos

que actúan frente a la activación de linfocitos T como Fingolimod, Acetato de glatirámero¹⁸ o antagonistas del receptor de interleukina-1: Anakinra o IL-6: Tocilizumab.

Activación de troponina: la degeneración de las motoneuronas causa la progresiva atrofia muscular en la ELA por no recibir las fibras musculares rápidas suficiente estímulo. En este sentido, aumentando la contracción muscular en respuesta a una misma señal se podría teóricamente disminuir o retrasar el deterioro de la fuerza muscular. El Tirasemtiv se liga a la troponina muscular aumentando su afinidad por el calcio. Un estudio fase 2 con este fármaco mostró efecto sobre el deterioro de la capacidad vital que no se comprobó en un estudio fase 3¹⁹. Actualmente se está llevando a cabo un estudio multicéntrico fase 3 con Reldesemtiv, una molécula modificada a partir de Tirasemtiv, que mejora efectos adversos y que mostró unos resultados prometedores en cuanto al menor deterioro funcional, fundamentalmente en lo respiratorio en un ensayo fase 2. Levosimendan oral, otro activador, utilizado por vía IV en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada, pretransplante, está todavía en desarrollo.

Otras vías que se han explorado en función de los muchos mecanismos patogénicos implicados son:

Estimular la autofagia²⁰ mediante Litio con resultados negativos²¹ y Rapamicina todavía en estudio.

Potenciar las proteínas de choque térmico se ha intentado con Arimoclomol en un reciente ensayo que ha resultado negativo²².

Potenciar factores neurotróficos, los estudios han sido negativos pero son moléculas grandes que atraviesan mal la barrera y tienen una vida media corta. Sin embargo, actualmente se plantea retomar esta vía mediante la administración intratecal de plásmidos que regulen la expresión de factores neurotróficos²³.

Modular la función mitocondrial ya que la disfunción mitocondrial es un hecho demostrado en la ELA. Se intentó con Despramipexole y Olesoxime sin éxito^{24,25} y tampoco se vieron resultados con suplementación de Creatina²⁶ y Acetil-carnitina.

Rebajar el estrés del retículo endoplásmico. Recientemente se ha publicado resultados de un ensayo fase 2 con taurursodiol combinado con fenilbutirato sódico (AMX0035). Esta combinación se ha diseñado por su acción reductora del estrés del retículo endoplásmico y la disfunción mitocondrial que podrían prevenir la muerte neuronal. El resultado positivo reduciendo el deterioro funcional de los pacientes ha llevado a iniciar un fase 3, en desarrollo actualmente²⁷.

Actuar sobre las mutaciones. Las mutaciones en el gen SOD1 fueron la primera causa identificada de ELA familiar y son responsables de un 5-10 % de los casos de ésta. Tanto la ganancia de función del enzima como la disminución o la no variación se ven en los modelos animales. Actualmente se piensa que el enzima mutante es tóxico en sí mismo y hay que disminuir los niveles de SOD 1 en LCR; esto se ha intentado con Pirimetamina y más recientemente, ya se ha desarrollado un Oligonucleótido antisentido SOD1 que se está ensayando en ELA familiar con esta mutación²⁸ y ya se ha desarrollado un ASO para el C9orf72.

Tratamientos con células madre. Hay diversas aproximaciones por esta vía. Las células madre pueden diferenciarse en células de soporte como astrocitos, oligodendrocitos o microglía y podrían beneficiar a las motoneuronas que están degenerando, produciendo factores de crecimiento, citoquinas anti-inflamatorias, suministrando nutrientes y modulando el glutamato. Se han hecho numerosos ensayos con células madre mesenquimales y administración intratecal o intramuscular, generalmente con un número pequeño de pacientes y evaluando sobretodo seguridad. También se han utilizado células madre neurales pluripotenciales. En un principio

se pensó que podrían reemplazar a motoneuronas degeneradas, pero esto no ocurre, ya que no consiguen integrarse y crear los circuitos correspondientes. Su función sería similar a las mesenquimales diferenciándose en interneuronas y células gliales. Es un campo en desarrollo todavía²⁹.

¿POR QUÉ FALLAN LOS ENSAYOS CLÍNICOS?

Tal vez las moléculas no son adecuadas. Normalmente se prueban en el modelo animal mutante SOD1, pero dado que menos de 10% de los pacientes tienen una ELA familiar y sólo algunos lo son por mutaciones SOD1, puede que el modelo no sea válido para predecir el resultado en humanos. El diseño puede ser erróneo. A pesar de la aparente similitud clínica de los pacientes, los numerosos y diversos genes identificados sugieren diferentes mecanismos implicados en la patogenia. Además, es posible que algunos de los agentes terapéuticos testados no vayan bien dirigidos, no hayan alcanzado suficientes niveles en la diana, o su vida media sea corta. Es importante que vayamos disponiendo de biomarcadores que ya van identificándose, que nos permitirán una mejor y más precoz valoración del efecto terapéutico.

Los nuevos ensayos irían en la dirección de nuevos oligonucleótidos antisentido, estimulantes de la desagregación de proteínas anormalmente plegadas, inhibición de la agregación de estas proteínas e inhibición de exportación desde el núcleo de determinadas proteínas como la TDP43, que se deslocaliza típicamente en la ELA y se acumula en el citoplasma.

Conforme más conocemos la patología de la ELA más improbable parece que un solo tratamiento pueda ser eficaz en cualquier tipo de ELA. Por el contrario, una aproximación más apropiada sería la que combinara varios objetivos al mismo tiempo. Junto con ello, una plataforma de diseño de ensayos que fuera válida para el máximo número de ellos aceleraría el proceso de búsqueda de terapias efectivas³⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. Plaitakis A & Caroscio JT Abnormal glutamate metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 22, 575–579 (1987).
2. Bensimon G, Lacomblez L & Meininger V A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med* 330, 585–591 (1994).
3. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P & Meininger V Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet* 347, 1425–1431 (1996).
4. Cudkowicz ME, et al. Safety and efficacy of ceftriaxone for amyotrophic lateral sclerosis: a multi-stage, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 13, 1083–1091 (2014)
5. de Carvalho M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of memantine for functional disability in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 11, 456–460 (2010)
6. Pascuzzi RM, et al. A phase II trial of talampanel in subjects with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 11, 266–271 (2010)
7. Abe K, et al. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* 16, 505–512 (2017).
8. Okada M, et al. Long-term effects of edaravone on survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *eNeurologicalSci* 11, 11–14 (2018)

9. Graf M, et al. High dose vitamin E therapy in amyotrophic lateral sclerosis as add-on therapy to riluzole: results of a placebo-controlled double-blind study. *J Neural Transm (Vienna)* 112, 649–660 (2005).
10. Louwese ES, Weverling GJ, Bossuyt PM, Meyjes FE & de Jong JM Randomized, double-blind, controlled trial of acetylcysteine in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 52, 559–564 (1995).
11. Lange DJ, et al. Selegiline is ineffective in a collaborative double-blind, placebo-controlled trial for treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 55, 93–96 (1998).
12. Statland JM, et al. Rasagiline for amyotrophic lateral sclerosis: A randomized, controlled trial. *Muscle Nerve* 59, 201–207 (2019).
13. Liddel SA, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature* 541, 481–487 (2017).
14. Brettschneider J, et al. Microglial activation correlates with disease progression and upper motor neuron clinical symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 7, e39216 (2012).
15. Dupuis L, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of pioglitazone in combination with riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 7, e37885 (2012).
16. Gordon PH, et al. Efficacy of minocycline in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a phase III randomised trial. *Lancet Neurol* 6, 1045–1053 (2007).
17. Mora JS, et al. Masitinib as an add-on therapy to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 1–10 (2019).

18. Ito Y, et al. RIPK1 mediates axonal degeneration by promoting inflammation and necroptosis in ALS. *Science* 353, 603–608 (2016).
19. Shefner JM, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind phase IIb trial evaluating the safety and efficacy of tirasemtiv in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 17, 426–435 JN (2016).
20. Sasaki S Autophagy in spinal cord motor neurons in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathol Exp Neurol* 70, 349–359 (2011).
21. Verstraete E, et al. Lithium lacks effect on survival in amyotrophic lateral sclerosis: a phase IIb randomised sequential trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83, 557–564 (2012).
22. Benatar M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of arimoclomol in rapidly progressive SOD1 ALS. *Neurology* 90, e565–e574 (2018).
23. Henriques A, Pitzer C & Schneider A Neurotrophic growth factors for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: where do we stand? *Front Neurosci* 4, 32 (2010).
24. Cudkovicz ME, et al. Dexamipexole versus placebo for patients with amyotrophic lateral sclerosis (EMPOWER): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 12, 1059–1067 (2013)
25. Lenglet T, et al. A phase II-III trial of olesoxime in subjects with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 21, 529–536 (2014).
26. Pastula DM, Moore DH & Bedlack RS. Creatine for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 12, CD005225 (2012)

27. Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, et al. Trial of sodium phenylbutyrate-aurintricarboxylate for amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med* 2020;383:919-30
28. Miller TM, et al. Phase 1-2 trial of antisense oligonucleotide tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med* 2020 383:109-119
29. Goutman SA, Savelieff MG, Sakowski SA & Feldman EL Stem cell treatments for amyotrophic lateral sclerosis: a critical overview of early phase trials. *Expert Opin Investig Drugs* 28, 525–543 (2019)
30. Mitsumoto H, Brooks BR & Silani V Clinical trials in amyotrophic lateral sclerosis: why so many negative trials and how can trials be improved? *Lancet Neurol* 13, 1127–1138 (2014)

CAPÍTULO 6.

ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR

Francisco Javier Rodríguez de Rivera Garrido.
Servicio de Neumología.

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) puede afectar a los pacientes de distintas formas, con síntomas de predominio bulbar, espinal o respiratorio, y como resultado de ello la mayoría los enfermos con ELA necesitan diferentes tipos de proveedores de atención médica. A consecuencia de esto se enfrentan a menudo a numerosas citas, con variables demoras, y recomendaciones de diferentes especialistas lo cual es muy difícil y abrumador de manejar para los pacientes y sus cuidadores.

Desde hace unos años algunos hospitales y clínicas especializadas ofrecen un enfoque de equipo multidisciplinar para el tratamiento de estos pacientes, con el objetivo de mejorar la calidad y el acceso a la atención de las personas con ELA.

Un equipo de tratamiento multidisciplinar es un grupo de proveedores de atención sanitaria que trabajan juntos para tratar a un paciente. Para el tratamiento de la ELA, el equipo multidisciplinar debería incluir, en la medida de lo posible, neurólogos, enfermeras especializadas, neumólogos, médicos rehabilitadores, médicos especialistas en nutrición, equipos de cuidados paliativos, fisioterapeutas, foniatras, logopedas, terapeutas ocupacionales, psicólogos, y trabajadores sociales. Y, dependiendo de la salud del paciente y sus necesidades, el equipo también podría proporcionar atención médica domiciliaria¹⁻³.

Un equipo multidisciplinar es capaz de evaluar el estado de salud del enfermo y desarrollar un plan personalizado para satisfacer las necesidades del paciente y del cuidador. Al tener acceso a una clínica multidisciplinaria

de ELA, el paciente puede sentirse aliviado del posible estrés que es causado por tratar de programar y asistir a muchas citas con numerosos servicios de salud.

Las distintas guías y vías clínicas publicadas para el tratamiento multidisciplinar en Europa, el Reino Unido y los Estados Unidos¹⁻⁷ establecen además unos estándares en el tratamiento y la atención a la ELA en clínicas especializadas.

Siguiendo estas guías y estándares los datos recogidos en diversas unidades de atención multidisciplinar a los pacientes de ELA ha mostrado que se mejoran los porcentajes de pacientes que siguen tratamiento farmacológico con Riluzol y se les aplican terapias respiratorias (VMNI), nutricionales (PEG), de rehabilitación y psicológicas frente a pacientes no atendidos en este tipo de unidades y se han podido confirmar datos de mejora de su calidad de vida, salud mental, funcionamiento social y supervivencia⁸⁻¹⁴.

Además, la organización de pacientes en unidades especializadas aporta un mayor grado de experiencia a los profesionales implicados en la misma y facilita la agrupación de pacientes para el desarrollo de estudios y ensayos clínicos.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- Los pacientes de ELA deben ser atendidos siempre que sea posible en unidades multidisciplinarias.
- Las unidades multidisciplinarias deben estar compuestas por neurólogos, enfermeras especializadas, neumólogos, médicos rehabilitadores, médicos especialistas en nutrición, equipos de cuidados paliativos, fisioterapeutas, foniatras, logopedas, terapeutas ocupacionales, psicólogos y trabajadores sociales.

- Las unidades multidisciplinares facilitan la implantación y adherencia a las distintas terapias aplicables a pacientes con ELA.
- Las unidades multidisciplinares mejoran la calidad de vida y supervivencia de los enfermos de ELA.
- Las unidades multidisciplinares incrementan la experiencia de los especialistas que las forman y facilitan la investigación en esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2009; 73(15):1227–1233.
2. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2012;19(3):360–375.
3. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2009;73(15):1218–1226.
4. Rodríguez de Rivera FJ, Grande M, García-Caballero J, Muñoz-Blanco J, Mora J, Esteban J, Guerrero A, Matias-Guiu J, de Andrés-Colsa R, Buey C, Díez-Tejedor E. Desarrollo de una vía clínica para la atención a pacientes con esclerosis lateral amiotrófica en un ámbito regional.

- Red de Atención de ELA-Comunidad de Madrid [Development of a clinical pathway for the attention of patients with amyotrophic lateral sclerosis in a regional network. ALS Assistance Network-Comunidad de Madrid]. *Neurologia*. 2007 Jul-Aug;22(6):354-61. Spanish. PMID: 17610163.
5. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Motor neurone disease: assessment and management. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng42>. Published February 2016. Accessed January 27, 2017.
 6. Marin B, Beghi E, Vial C, et al. Evaluation of the application of the European guidelines for the diagnosis and clinical care of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients in six French ALS centres. *Eur J Neurol*. 2016;23(4):787–795.
 7. Borasio GD, Shaw PJ, Hardiman O, Ludolph AC, Sales Luis ML, Silani V; European ALS Study Group. Standards of palliative care for patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of a European survey. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2001;2(3):159–164.
 8. Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996-2000. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1258-61.
 9. Van den Berg JP, Kalmijn S, Lindeman E, et al. Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS. *Neurology* 2005;65:1264-7.
 10. Rooney J, Byrne S, Heverin M, et al. A multidisciplinary clinic approach improves survival in ALS: a comparative study of ALS in Ireland and Northern Ireland. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:496-501.

11. Chio A, Bottacchi E, Buffa C, Mutani R, Mora G. Positive effects of tertiary centres for amyotrophic lateral sclerosis on outcome and use of hospital facilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:948-50.
12. van Groenestijn AC, Kruitwagen-van Reenen ET, Visser-Meily JM, van den Berg LH, Schröder CD. Associations between psychological factors and health-related quality of life and global quality of life in patients with ALS: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes* 2016;14:107.
13. Van den Berg JP, Kalmijn S, Lindeman E, et al. Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS. *Neurology*. 2005;65(8):1264–1267.
14. Chio A, Bottacchi E, Buffa C, Mutani R, Mora G; PARALS. Positive effects of tertiary centres for amyotrophic lateral sclerosis on outcome and use of hospital facilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77(8):948–950.

CAPÍTULO 7.

CUIDADOS RESPIRATORIOS

M^a Antonia Gómez Mendieta. Ana Santiago Recuerda.
Servicio de Neumología.

La esclerosis lateral amiotrófica, o ELA, es una enfermedad degenerativa del sistema nervioso que afecta las células nerviosas del cerebro y de la médula espinal, y causa pérdida del control muscular, afectando a los músculos respiratorios.

La insuficiencia respiratoria es frecuente en estos pacientes y es una de las principales causas de mortalidad. La debilidad de los músculos respiratorios hace que los enfermos presenten disnea al hablar. También suelen ser síntomas de hipoventilación la ortopnea, los trastornos del sueño, la somnolencia diurna excesiva, cefalea matutina, fatiga, anorexia, depresión, falta de concentración, alteración en el sueño, pesadillas y nicturia. Los signos clínicos en el examen físico incluyen taquipnea, uso de la musculatura accesoria, movimiento paradójico del abdomen y debilidad de la tos.

El soporte respiratorio a menudo es el tratamiento de los síntomas respiratorios y se proporciona mediante métodos no invasivos ventilación o ventilación invasiva mediante traqueotomía.

SOPORTE VENTILATORIO

Los dispositivos de presión positiva de dos niveles (BiPAP) son la terapia respiratoria más utilizada para iniciar la ventilación no invasiva (VMNI).

En 2006¹ un ensayo controlado aleatorio demostró que la VMNI mejora la supervivencia, la calidad de vida y el rendimiento cognitivo en la ELA

a pesar de la progresión de la enfermedad. Esta mejora se ve en algunos pacientes con afectación bulbar considerados los peores candidatos para la VMNI².

Georges y col³ mostraron que en más de un 80% de los pacientes, la ventilación no invasiva (VMNI) se iniciaba cuando presentaban hipoventilación diurna y presiones arteriales de CO₂ (paCO₂) de 48 mm hg en las gasometrías arteriales diurnas.

La mayoría de las guías⁴ recomiendan indicar la VMNI basada en parámetros de función pulmonar, oximetría nocturna, estudios nocturnos de sueño e incluso bicarbonato plasmático. Todas estas medidas, nos hacen sospechar clínicamente que existen episodios de hipoventilación respiratoria con diversos grados de sensibilidad.

Recientemente, se ve que la ecografía de diafragma puede detectar aquellos pacientes con alto riesgo de hipoventilación.

En vista de la naturaleza y rápida progresión de la ELA, son necesarias evaluaciones periódicas para determinar el momento adecuado de iniciar la VMNI. Debemos recoger datos clínicos, intercambio de gases, parámetros funcionales:

1-Clínica: se debe indicar VMNI cuando aparece disnea en decúbito supino en la clínica, y profundizar en los datos de hipoventilación (somnia excesiva, cefalea, mal descanso nocturno)

2-Intercambio de gases: no es práctico realizar gasometría arterial en todas las revisiones por el dolor que conlleva para el enfermo, de ahí que podamos recurrir a otra determinación como puede ser la saturación y capnografía. Se define que hay hipoventilación en ELA si la PaCO₂ > 45 m Hg en la gasometría arterial basal durante la respiración espontánea. Se puede proponer también el inicio de la VMNI si hay un aumento de 10

mm Hg de la presión espirada de CO₂ (PtcCO₂) por encima de 50 mm Hg durante más de 10 minutos^{5,6,7}.

La pulsioximetría nocturna es fácil de realizar, se sospecha hipoventilación cuando el tiempo por debajo de 90% (CT 90) es más de 5 minutos consecutivos o más del 10% del estudio completo se encuentra por debajo de 90%⁵ Esta medición no es útil cuando el paciente tiene una enfermedad pulmonar o está usando suplementos oxígeno.

3-Función pulmonar: el mejor examen de la función pulmonar para detectar la hipoventilación es la presión inhalatoria nasal máxima (SNIP), tiene una sensibilidad del 97% para un SNIP <40 cm H₂O (7). La capacidad vital (CV), que tiene una sensibilidad del 58% para un valor <50%. La caída de >20% en CV entre las posiciones sentada y supina aumenta la sensibilidad de la prueba al 90%⁸.

La presión inspiratoria máxima (PIM) un valor > 80 cm H₂O excluye una debilidad muscular inspiratoria significativa PIM <40 cmH₂O ampliamente utilizada para identificar a las personas con riesgo de hipoventilación

Puede ser difícil de realizar en algunos pacientes con problemas orofaciales debido a la debilidad muscular.

4-Ultrasonidos: dos estudios⁹ han confirmado recientemente el valor de la ecografía de diafragma, con una buena correlación entre el engrosamiento del diafragma fracción con medición de CV y PaCO₂, aunque aún no se ha definido un valor de corte para sospechar hipoventilación.

En la práctica, los pacientes con mínimos síntomas respiratorios, es poco probable que continúe la VMNI a largo plazo si la terapia se inicia antes de presentar hipoventilación, de ahí, que la mayoría de los grupos no realicen ventilación precoz en estos enfermos.

Una vez instaurado la ventilación debemos controlarla y revisarla. En los enfermos con ELA se ve un elevado número de asincronías entre el ventilador y el paciente¹⁰ La mala calidad de la VMNI nocturna está asociada a una peor supervivencia. Las fugas son la principal causa de fracaso de la VMNI, en más de la mitad de los casos¹¹ y deben ser controladas cada revisión. El software del ventilador permite una verificación muy sencilla de fugas. La corrección de las mismas ahora es bastante simple como resultado de la amplia gama de mascarillas disponibles en el mercado.

Después de corregir las fugas, el problema principal sigue siendo apnea obstructiva, que también impacta negativamente en la supervivencia cuando no se corrige¹². La apnea obstructiva en La ELA puede deberse a varias causas, la que se encuentra más fácilmente es la relacionada con el deterioro muscular que obviamente predispone al colapso de las vías respiratorias superiores. La presión espiratoria positiva es claramente el mejor tratamiento, pero no siempre es eficaz ni bien tolerado por el paciente. Posteriormente debemos ajustar los trigger o sensibilidad del equipo, los tiempos inspiratorios y espiratorios.

Como conclusión se debe iniciar VMNI cuando existan signos clínicos, analíticos y funcionales de hipoventilación.

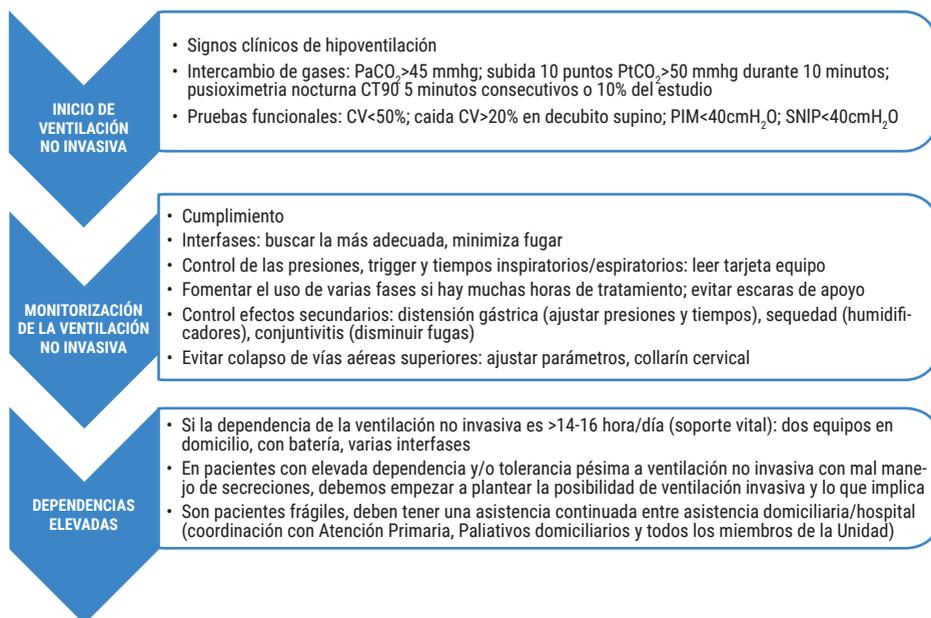
La VMNI se suele utilizar inicialmente para tratamientos nocturnos intermitentes para aliviar los síntomas de la hipoventilación nocturna, aunque a medida que empeora la función respiratoria, los pacientes tienden a requerir un mayor apoyo durante el día y, finalmente, de forma continua. En estos casos debemos utilizar varias interfases o mascarillas para evitar la presencia de úlceras en los puntos de apoyo. Si el enfermo conserva la fuerza labial y puede sellar, debemos introducir el uso de piezas bucales por el día.

La dependencia de la ventilación no invasiva por encima de 14-16 horas obliga a tener dos equipos en domicilio con batería.

Cuando las horas de necesidad de ventilación progresan por encima de 12-14 horas al día, avanzan los síntomas bulbares y aparecen episodios con mal manejo de las secreciones (que van a ser difíciles de tratar de forma conservadora), debemos empezar a hablar de la posibilidad de realizar traqueotomía y ventilación invasiva. En muchas ocasiones, la toma de esta decisión se puede empezar cuando vamos a plantear la gastrostomía. Decisión que se debe tomar consensuadamente entre familia, enfermo y equipos médicos. La mayoría de estas conversaciones deben ser llevadas tranquilamente y con el tiempo necesario para tomar una decisión meditada. En nuestra Unidad se llevan a cabo con la ayuda del equipo de psicólogos y paliativos.

Algunos pacientes y sus familias solicitan una traqueotomía. Éstos deben ser informados sobre las consecuencias de esta decisión, idealmente lo antes posible para evitar realizar una traqueotomía en un entorno agudo.

Tabla 1. Diagrama de procesos de la terapia ventilatoria



BIBLIOGRAFÍA

1. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2006; 5:140–7.
2. Sancho J, Martinez D, Bures E, Diaz JL, Ponz A, Servera E. Bulbar impairment score and survival of stable amyotrophic lateral sclerosis patients after noninvasive ventilation initiation. *ERJ Open Res.* 2018;4(2):00159-2017.
3. Georges M, Golmard J-L, Llontop C, Shoukri A, Salachas F, Similowski T, Morelot-Panzini C, Gonzalez-Bermejo J. Initiation of non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis and clinical practice guidelines: single-centre, retrospective, descriptive study in a national reference centre. *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener.* 2017; 18:46–52.
4. Andersen, P.M.; Abrahams, S.; Borasio, G.D.; de Carvalho, M.; Chio, A.; Van Damme, P.; Hardiman, O.; Kollewe, K.; Morrison, K.E.; Petri, S.; et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)—Revised report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.* 2012, 19:360-75.
5. Piper AJ, Janssens JP, Gonzalez-Bermejo J. Sleep hypoventilation: diagnostic considerations and technological limitations. *Sleep Med Clin.* 2014; 9:301–13.
6. Kim S-M, Park KS, Nam H, Ahn S-W, Kim S, Sung J-J, Lee K-Capnography for assessing nocturnal hypoventilation and predicting compliance with subsequent noninvasive ventilation in patients with ALS. *PLoS One* 2011; 6: e17893.

7. Morgan RK, McNally S, Alexander M, Conroy R, Hardiman O, Costello RW. Use of sniff nasal-inspiratory force to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(3):269–74.
8. Fromageot C, Lofaso F, Annane D, Falaize L, Lejaille M, Clair B, Gajdos P, Raphaël JC. Supine fall in lung volumes in the assessment of diaphragmatic weakness in neuromuscular disorders. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2001; 82: 123–8.
9. Fantini R, Mandrioli J, Zona S, Antenora F, Iattoni A, Monelli M, Fini N, Tonelli R, Clini E, Marchioni A. Ultrasound assessment of diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Respirology* 2016; 21:932–8.
10. Atkeson AD, Roychoudhury A, Harrington-Moroney G, Shah B, Mitsumoto H, Basner RC. Patient-ventilator asynchrony with nocturnal noninvasive ventilation in ALS. *Neurology* 2011; 77:549–55.
11. Gonzalez-Bermejo J, Morelot-Panzini C, Arnol N, Meininger V, Kraoua S, Salachas F, Similowski T. Prognostic value of efficiently correcting nocturnal desaturations after one month of noninvasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective monocentre observational cohort study. *Amyotroph. Lateral Scler.Frontotemporal Degener.* 2013; 14: 373–9.
12. Georges M, Attali V, Golmard JL, Morelot-Panzini C, CrevierBuchman L, Collet J-M, Tintignac A, Morawiec E, Trosini-Desert V, Salachas F et al. Reduced survival in patients with ALS with upper airway obstructive events on non-invasive ventilation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2016; 87:1045–50.

CAPÍTULO 8.

SOPORTE NUTRICIONAL

Arturo Lisbona Catalán.
Servicio de Endocrinología y Nutrición.

La disfagia orofaríngea es el principal mecanismo involucrado en el deterioro nutricional de los pacientes con ELA¹. Inicialmente es de predominio para líquidos y texturas mixtas, pero según progresa la enfermedad aparece también para sólidos, ocasionando una pérdida de eficacia en la alimentación con pérdida ponderal progresiva, así como una pérdida de seguridad con episodios frecuentes de atragantamiento y alto riesgo de broncoaspiración.

El gasto energético basal se encuentra aumentado desde el diagnóstico en estos pacientes, lo cual se podría explicar por el estado proinflamatorio, el hipermetabolismo, aumento del trabajo respiratorio, fasciculaciones, ventilación mecánica e infecciones de repetición. Si bien debido a la falta de movilidad y actividad física el gasto energético total suele encontrarse disminuido².

La alteración en la deglución de la saliva (pseudohipersalivación) así como la sialorrea son factores que afectan a la ingesta repercutiendo negativamente sobre el estado nutricional.

La pérdida de fuerza tanto en miembros superiores como a nivel axial incrementa la dificultad en el proceso de alimentación necesitando en muchos casos de terceras personas para la ingesta. (Tabla 1)

Tabla 1. Factores causantes de malnutrición en pacientes con ELA

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Disfagia |
| Aumento del gasto energético consecuencia de: mayor trabajo respiratorio, fasciculaciones, infecciones de repetición, estado inflamatorio |
| Sialorrea |
| Disnea y episodios de desaturación al comer |
| Problemas en la manipulación de las herramientas y utensilios necesarios para la alimentación |
| Hiporexia/anorexia |
| Problemas en el mantenimiento de una postura correcta para comer |
| Problemas de vaciamiento gástrico |
| Estreñimiento |
| Depresión y ansiedad |
| Deterioro cognitivo y/o dificultad para expresar las necesidades |

Adaptada de: [Nutr Hosp 2018;35\(5\):1243-1251](#)

CONSECUENCIAS DE LA DESNUTRICIÓN EN PACIENTES CON ELA

La desnutrición en pacientes con ELA conlleva un importante incremento de la mortalidad. Una pérdida ponderal del 5-10% incrementa la mortalidad entre un 30 -50 %. Un IMC menor a 18,5 Kg/m² incrementa el riesgo de muerte, y este riesgo aumenta entre un 9-20% por cada punto de descenso del Índice de masa corporal (IMC).

Sin embargo, no está demostrado que el aumento de peso mejore el pronóstico vital de este grupo³.

VALORACIÓN NUTRICIONAL EN PACIENTES CON ELA

La valoración nutricional de los pacientes con ELA debe ser precoz y periódica, y no solo por la elevada prevalencia de malnutrición de este tipo de pacientes, sino por el hecho de que la desnutrición es un factor predictor de mortalidad.

Debe realizarse nada más hacer el diagnóstico y posteriormente cada 3 meses, incluyendo datos básicos de peso, cálculo de sus variaciones, IMC y antropometría básica. Sin embargo, su interpretación presenta ciertas limitaciones debido principalmente a dos factores: la afectación muscular de la ELA es heterogénea y compromete distintos grupos musculares que pueden, o no, verse involucrados en las mediciones. Aparte, la atrofia muscular puede seguirse de un reemplazo de tejido graso.

Asimismo, se deben recoger datos sobre la ingesta dietética, apetito, capacidad funcional y autonomía. Otro aspecto relevante es el miedo a los atragantamientos y la pérdida del placer por la ingesta que estos conllevan y que condicionan el tratamiento nutricional.

El despistaje de disfagia ya sea mediante la anamnesis al paciente o familiares, cuestionarios validados (EAT-10) o pruebas complementarias (test de volumen –viscosidad, fibroscopia, videofluoroscopia,...) constituye el aspecto más relevante a la hora de realizar la valoración nutricional. Conocer el tiempo de evolución y establecer la gravedad de la disfagia es clave para adecuar el soporte nutricional.

La Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFERS-R) es un instrumento para medir la progresión de la enfermedad en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA). Consta de 12 ítems agrupados en cuatro campos que gradúan discapacidades en actividades de la vida diaria (AVD). Diferentes estudios han demostrado su eficacia

para la predicción de la evolución de la enfermedad y resulta de gran utilidad para instaurar un adecuado soporte nutricional.

En cuanto a las pruebas complementarias utilizadas para la valoración nutricional, los parámetros bioquímicos de desnutrición (proteínas séricas, colesterol, ácido úrico, etc.) complementan el diagnóstico del estado nutricional y pueden ser utilizados como marcadores pronósticos.

La bioimpedancia (BIA) es una técnica útil en la valoración de la composición corporal de los pacientes con ELA. Resulta útil tan como para valorar la composición corporal, como para establecer el pronóstico vital: la pérdida de masa libre de grasa y/o la reducción del ángulo de fase, aun en ausencia de pérdida de peso, se asocian con una menor supervivencia.

La calorimetría indirecta y la densitometría ósea (DEXA) también se han demostrado válidas, aunque su utilización es limitada.

Las pruebas de función respiratoria (espirometría), son claves para programar un adecuado soporte nutricional, ya que una capacidad vital forzada (CVF) menor del 50% contraindica la colocación de sonda de gastrostomía.

SOPORTE NUTRICIONAL: PLANIFICACIÓN Y SEGUIMIENTO

La disfagia en estos pacientes es progresiva, y puede agravarse en poco tiempo, por lo que el seguimiento debe ser estrecho, evaluando al paciente al menos cada 3 meses.

En la mayoría de los pacientes, es preciso colocar una sonda de gastrostomía, por lo que se debe planificar con tiempo antes de que se instaure una malnutrición grave⁴. Desde el diagnóstico de la enfermedad hay que

tener en cuenta esta posibilidad y exponérsela al paciente para que en el futuro no tenga que tomar decisiones de forma precipitada.

La rehabilitación (logofoniatría), con el entrenamiento de maniobras posturales y facilitadoras de la deglución, así como la corrección de anomalías posturales, es uno de los puntos clave en estos pacientes. Se debe iniciar en cuanto aparezcan los primeros signos y síntomas de disfagia, ya que disminuye la progresión de ésta, reduce el riesgo de malnutrición y de episodios de broncoaspiración.

La disnea y la necesidad de soporte ventilatorio (oxigenoterapia, BiPAP, CPAP) es frecuente en estos pacientes y dificulta la ingesta orla, por lo que debemos adaptar la ingesta según la modalidad de soporte ventilatorio que precise cada paciente.

La calorimetría indirecta, es el método más seguro para la medición del gasto energético basal. En caso de no disponer de ella, el gasto calórico se puede estimar calculando 30-34 kcal/kg para los pacientes en ventilación espontánea y 25-30 kcal/kg para pacientes con ventilación mecánico invasiva.

No existen recomendaciones específicas sobre la cantidad de proteínas, aunque en función del estado nutricional pueden calcularse aportes de entre 0,8 y 1,5 g/kg/día.

SOPORTE NUTRICIONAL: ALIMENTACIÓN ORAL

La modificación de texturas es el aspecto más importante de la alimentación oral. Se debe adaptar en función de la progresión de la enfermedad y de la disfagia.

Se deben evitar las texturas mixtas que incrementan el riesgo de broncoaspiración.

Se deben utilizar espesante para la ingesta de líquidos cuando exista disfagia para éstos. La textura que precisa el paciente se puede determinar mediante el test de volumen-viscosidad o mediante pruebas complementarias (fibroscopia, videofluoroscopia). En caso de disfagia grave a líquidos se recomienda el uso de agua gelificada.

Se recomienda una dieta fraccionada en 4-5 tomas diarias para evitar ingestas copiosas y fatiga durante la ingesta.

Cuando la disfagia a sólidos es completa, las dietas trituradas enriquecidas son de elección para evitar la malnutrición.

SOPORTE NUTRICIONAL: SUPLEMENTOS ORALES

Los diferentes estudios que han valorado la suplementación oral en estos pacientes son escasos y heterogéneos, aunque la mayoría sí describen un beneficio para el estado nutricional y la calidad de vida.

El tratamiento con suplementos orales se debe iniciar precozmente cuando no se alcanzan los requerimientos calóricos y proteicos

Los suplementos con modificación de textura (miel, pudding) pueden resultar útiles cuando la disfagia a líquidos es evidente.

Los suplementos hipercalóricos e hiperproteicos son de elección para reducir el volumen de la ingesta.

SOPORTE NUTRICIONAL: NUTRICIÓN ENTERAL

Cuando se requiere instaurar la nutrición enteral la vía de administración de elección es a través de la colocación de una sonda de gastrostomía (ya sea vía radiológica o endoscópica). Se recomienda la colocación de ésta antes de que la CVF caiga por debajo del 50%.

No existen clara recomendaciones sobre el tipo de fórmula de nutrición enteral más adecuada, así como la necesidad de administrar fórmulas con fibra.

Por lo general con fórmulas normocalóricas y normoproteicas se alcanza un adecuado estado nutricional ya que el gasto energético total en estos pacientes una vez precisan la colocación de la sonda de gastrostomía suelen estar disminuidas debido a la falta de actividad física.

La pauta más utilizada es la discontinua fraccionada en 3 tomas diarias generalmente coincidiendo con desayuno, comida y cena.

El reflujo gastroesofágico suele ser frecuente por lo que en ocasiones es necesario disminuir el volumen de las tomas lo que requiere de fórmulas hipercalóricas para alcanzar un adecuado aporte.

El seguimiento se debe realizar al menos cada 3 meses para verificar un adecuado estado nutricional y de hidratación.

La nutrición parenteral se reserva para aquellos pacientes en los que la nutrición enteral esté contraindicada o sea imposible, aunque su uso suele ser excepcional.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Del Olmo García M^aD, Virgili Casas N, Cantón Blanco A, Lozano Fuster FM, Wanden-Berghe C, Avilés V, Ashbaugh Enguídanos R, Ferrero López I, Molina Soria JB, Montejo González JC, Bretón Lesmes I, Álvarez Hernández J, Moreno Villares JM, Senpe GTÉS. Manejo nutricional de la esclerosis lateral amiotrófica: resumen de recomendaciones [Nutritional management of amyotrophic lateral sclerosis: summary

- of recommendations]. *Nutr Hosp*. 2018 Oct 8;35(5):1243-1251. Spanish. doi: 10.20960/nh.2162. PMID: 30307310.
2. Burgos R, Bretón I, Cereda E, Desport JC, Dziejwas R, Genton L, Gomes F, Jesús P, Leischker A, Muscaritoli M, Poulia KA, Preiser JC, Van der Marck M, Wirth R, Singer P, Bischoff SC. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr*. 2018 Feb;37(1):354-396. doi: 10.1016/j.clnu.2017.09.003. Epub 2017 Sep 22. PMID: 29274834.
 3. López-Gómez JJ, de Luis-Román DA. Soporte nutricional en el paciente con esclerosis lateral amiotrófica: una revisión sistemática. *Nutr Clin Med* 2019; XIII (1): 53-71.
 4. López Gómez JJ, Ballesteros Pomar MD, Vázquez Sánchez F, Vidal Casariego A, Calleja Fernández A, Cano Rodríguez I. Efecto del soporte nutricional sobre la supervivencia en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica [Effect of nutritional support on survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis]. *Nutr Hosp*. 2011 May-Jun;26(3):515-21. Spanish. doi: 10.1590/S0212-16112011000300013. PMID: 21892569.

CAPÍTULO 9. REHABILITACIÓN EN LA ELA

Susana Chajma Izquierdo.
Servicio de Medicina Física y Rehabilitación.

Mientras no haya un tratamiento que consiga evitar la expresión de este proceso o frenar significativamente su evolución, lo mejor que podemos ofrecer a estos pacientes es el seguimiento en una Unidad Multidisciplinar. Desde un enfoque de estado de salud bio-psico-social, estas unidades pretenden: minimizar el impacto en la calidad de vida, proporcionar tratamiento de los síntomas asociados, dar soporte cuando se afecten funciones vitales, como son la nutrición, la respiración y la comunicación, acompañando al paciente y a sus familiares hasta el final del proceso.

El Servicio de Medicina Física y Rehabilitación está íntimamente relacionado con estos objetivos, participando en: frenar el deterioro funcional, el tratamiento de síntomas como la espasticidad y el dolor, mejorar la función respiratoria, realizar la evaluación y tratamiento de la disfagia, y mantener la posibilidad de comunicarse durante todo el proceso. Estas actuaciones, junto con las realizadas por el resto de los equipos que participan en la Unidad Multidisciplinar, consiguen mejorar la calidad de vida de los pacientes y aumentar su supervivencia¹.

Para abarcar todas estas áreas contamos con las subespecialidades de Rehabilitación Neurológica, RHB Respiratoria y Foniatría. Nuestro equipo está formado por médicos rehabilitadores, fisioterapeutas, logopedas y terapeutas ocupacionales.

REHABILITACIÓN NEUROMUSCULAR EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

En relación con lo expuesto en anteriores capítulos, hay una gran variabilidad en la presentación clínica de este proceso. Puede tener un comienzo a nivel de musculatura espinal (70% de los casos), bulbar² (5%), respiratoria (3%), y con demencia frontotemporal (alrededor del 1%), con predominio de afectación de motoneurona superior (MNS) o motoneurona inferior (MNI). Dependiendo de estas variables, se presentarán unos signos y síntomas que se describen en la (Tabla 1).

Al tener este proceso un curso progresivo, se irán sumando cada vez más áreas afectadas y se irán superponiendo síntomas y signos de afectación de MNS y MNI.

En este capítulo nos vamos a centrar en la afectación espinal, dejando la afectación respiratoria al capítulo de RHB respiratoria y la afectación bulbar al capítulo de RHB de los trastornos del habla, la deglución y la comunicación.

Aunque lo ideal sería hacer un seguimiento desde la fase de inicio, el paciente puede llegar a nuestra consulta en diferentes etapas del proceso. De acuerdo con la afectación y el momento evolutivo en el que se encuentre, organizaremos un plan de actuación adaptado específicamente para cada caso (Tabla 2). Nuestros objetivos principales serán; 1) **frenar el deterioro funcional**, 2) **evitar caídas** y 3) **evitar dolor**. Otro objetivo 4) será el tratamiento de algunos de los **síntomas** que pueden presentar, como son la **espasticidad o el dolor**.

Es importante no crear falsas expectativas con respecto a lo que podemos conseguir con la realización del programa de rehabilitación. No podemos devolver la fuerza, nuestra intervención está basada en medidas preventivas y de compensación. En algún momento será necesario que el

paciente acuda a la consulta acompañado de un familiar cercano o cuidador para hacerle partícipe de los objetivos y del plan terapéutico.

No debemos olvidar que hasta el 50% de los pacientes tendrán alteraciones cognitivo-conductuales y alrededor de un 13% llegarán a cumplir los criterios de Demencia Fronto-Temporal, condiciones relevantes a la hora de la propuesta y cumplimiento terapéutico.

1. FRENAR EL DETERIORO FUNCIONAL

Uno de los miedos de los pacientes con ELA, es la pérdida de autonomía para poder realizar las actividades de la vida diaria (AVD)². Esta enfermedad provoca una pérdida de fuerza progresiva que va a ir limitando poco a poco actividades básicas como deambular, poder alimentarse, asearse, vestirse, cambiar de postura durante el descanso nocturno, etc. Es importante hacer un seguimiento con revisiones periódicas, adaptadas a la velocidad de evolución, para poder estar atentos a todos los cambios que se vayan produciendo, e ir ajustando el programa de actuación. La Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Funtional Rating Scale (ALSFRS-R) es la escala más específica para valorar el deterioro funcional, y pueden ayudarnos otras escalas como la Medida de Independencia Funcional (FIM) y el Índice de Barthel que aportan información sobre la necesidad de apoyos.

Las herramientas que tenemos en Rehabilitación para conseguir este objetivo son: **el ejercicio físico, los productos de apoyo y la aplicación de técnicas de ahorro energético.**

1.1 Ejercicio físico

Hasta la fecha no se ha podido confirmar que el ejercicio físico frene o mejore la pérdida de fuerza que presentan estos pacientes. En los estudios realizados se ha puesto en evidencia que no es recomendable la inactividad, por sumarse una atrofia muscular por desuso, pero tampoco una actividad física intensa, que provoque fatiga muscular, porque podría llegar

a acelerar el proceso de pérdida de fuerza. También se ha observado que se obtienen mejores resultados cuando la intervención se realiza en etapas iniciales y provoca efectos beneficiosos a nivel físico y psicológico³.

La prescripción de ejercicio tiene que ser personalizada teniendo en cuenta muchos factores; musculatura afectada/preservada, debilidad/es-pasticidad, condición física previa, afectación respiratoria, fatigabilidad muscular, velocidad de evolución, entorno familiar y social, situación psicológica /cognitiva, gustos y preferencias, etc.

Con relación a diferentes tipos de ejercicio podríamos recomendar:

- Ejercicios de movilización articular para mantener rangos articulares completos. Si se realizan con la frecuencia adecuada, a diario, conseguiremos evitar retracciones articulares y en concreto, el temido “hombro congelado”. Inicialmente, las realizará activamente el propio paciente y a medida que avanza la enfermedad necesitará estar asistido por un fisioterapeuta o cuidador que haya aprendido la realización de movilizaciones básicas.
- Ejercicio aeróbico moderado, manteniendo niveles de frecuencia cardíaca (FC) al 50-65% de FC de seguridad, con una frecuencia de 3 días/semana. Recomendado en etapa inicial e intermedia para mantener la situación de acondicionamiento físico. Debemos recomendar una actividad adaptada a la situación del paciente que no suponga riesgos. Se recomienda iniciar el programa con una duración de 10-15 minutos e ir progresando según tolerancia y siempre condicionado a la aparición de fatiga muscular. Si ésta aparece, se deberá modificar el plan, reduciendo el tiempo de duración y/o la intensidad. La realización del programa de ejercicio no puede ir en detrimento de la realización de AVD.
- Ejercicios de fortalecimiento de intensidad moderada 2días/semana, que puede ser beneficioso en etapas tempranas y en musculatura no

afectada. No realizar con musculatura que no vence la gravedad. No es aconsejable la realización de ejercicios excéntricos.

- *Ejercicios de estiramiento musculo-tendinoso*, en modo de estiramiento pasivo, lento y continuo, mantenido al menos 30seg, que pueden aliviar especialmente a pacientes con afectación de MNS⁴.

1.2 Productos de apoyo

Son los dispositivos que ayudan a mantener una función. Es importante prescribirlo en el momento oportuno, tanto desde el punto de vista físico como psicológico, para que el paciente acepte su uso. De esta manera conseguiremos mantener su autonomía el mayor tiempo posible y evitar complicaciones, como las caídas. En la Tabla 3 aparecen los recomendados con más frecuencia.

1.3 Técnicas de ahorro energético

Son técnicas que tienen como objetivo la realización de tareas con la máxima eficacia provocando la menor fatiga muscular. Las recomendaremos sobre todo en pacientes que refieran un aumento de fatigabilidad muscular, que se presenta hasta en el 90% de los casos. Algunas de estas técnicas son: planificación de las actividades de la jornada, simplificación de las actividades, incluir periodos de descanso, adopción de posturas que disminuyan el esfuerzo muscular, etc.

2. CÓMO EVITAR CAÍDAS

Lo conseguiremos siendo oportunos con la indicación de los productos de apoyo y haciendo consciente al paciente y familiares de las situaciones de riesgo. Nuestra recomendación principal será no llegar a fatigar la musculatura al límite de la claudicación. En fases más avanzadas formaremos a los cuidadores para poder realizar transferencias seguras.

3. CÓMO EVITAR LA APARICIÓN DE DOLOR

Según los estudios realizados hasta el 80% de los pacientes con ELA presentarán dolor durante el proceso. En muchos casos podría evitarse extremando el cuidado en la higiene postural, que incluye el posicionamiento articular correcto y la realización de cambios posturales frecuentes, además, realizando movilizaciones articulares, ya sean activas, activo-asistidas o pasivas. En fases más avanzadas, el uso de cojines y colchones anti-escaras pueden prevenir el dolor en zonas de presión⁵.

4. TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS / SIGNOS MÁS FRECUENTES

4.1 Calambres musculares:

Inicialmente se recomiendan ejercicios de estiramiento de la musculatura afectada, si aumentan de intensidad, pasaríamos a tratamiento farmacológico. (Sulfato de quinina, gabapentina o carbamazepina).

4.2 Dolor:

El tratamiento dependerá del tipo de dolor (nociceptivo, neuropático o mixto), de la causa (calambres, espasticidad, presión) y la localización (más frecuente a nivel cervical, lumbar y en la articulación del hombro). Además de insistir en el tratamiento preventivo, disponemos de técnicas de cinesiterapia y electroterapia analgésica para aliviarlo. Si no mejora con métodos físicos, prescribiríamos tratamiento farmacológico⁶.

4.3 Rigidez articular:

Intentaremos prevenirla mediante movilizaciones articulares frecuentes, con el posicionamiento articular correcto y en algunas ocasiones con la ayuda de productos de apoyo (ortesis).

4.4 Espasticidad:

Inicialmente la pueden aliviar las movilizaciones, los ejercicios de estiramiento y la hidrocinesiterapia. Si progresa, propondremos el tratamiento farmacológico en caso de ser generalizada (Baclofeno, Tizanidina) y la infiltración de Toxina Botulínica, si es localizada.

RECOMENDACIONES

- Todos los pacientes con ELA deberían ser valorados en una consulta de RHB Neurológica, con experiencia en este proceso, y cuanto antes mejor.
- Nuestros objetivos principales serán: frenar el deterioro funcional, evitar las caídas y el dolor.
- Recomendaremos un programa de ejercicios que se irá adaptando a la situación del paciente, evitando siempre tanto la inactividad como la fatiga muscular.
- Mantendrán revisiones periódicas de acuerdo con la velocidad de evolución del proceso para ir reajustando el plan de intervención.

Tabla 1. Síntomas y signos más frecuentes, según áreas de afectación.

| | | SÍNTOMAS | SIGNOS |
|----------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| INICIO ESPINAL | MNS | Torpeza Descoordinación Lentitud en el movimiento Rigidez | Hipertonía Espasticidad Hiperreflexia Reflejos patológicos |
| | MNI | Pérdida de fuerza Fatiga muscular Calambres | Amiotrofia Fasciculaciones |
| INICIO BULBAR | MNS | Disartria espástica con habla lenta y cambio en el tono de voz, más grave Dificultad para tragar Mordeduras de lengua o mucosa yugal Laringoespasmos Labilidad emocional | Hiperreflexia Clonus mandibular Reflejos patológicos Hipomovilidad velar Trismus |
| | MNI | Disartria Voz nasal Dificultad para cerrar la boca Sialorrea Cansancio a la hora de masticar y hablar Disfagia | Pérdida de fuerza de musculatura facial, lingual, masticatoria... Hipomovilidad velar Amiotrofia Fasciculaciones linguales |
| INICIO RESPIRATORIO | | Alteraciones del sueño Cefalea matutina Hipersomnolencia diurna Ortopnea Disnea | Respiración entrecortada Hipofonía Implicación de musculatura accesoria |

Tabla 2. Etapas de enfermedad y planes de actuación.

| ETAPAS | SITUACIÓN CLÍNICA | INTERVENCIÓN |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| INICIAL | Pérdida de fuerza localizada que limita parcialmente una función. Puede aparecer fatiga muscular o espasticidad que provoca descoordinación y torpeza. | Dar recomendaciones básicas. Programa de ejercicio adaptado: aeróbico y de fortalecimiento. Medidas preventivas con relación al dolor y rigidez en el segmento afectado. En algunas ocasiones productos de apoyo. |
| INTERMEDIA | Pérdida de fuerza progresiva que va provocando limitación funcional e incapacidad para la realización de algunas ABVD. Necesitamos implicar al menos a un familiar/cuidador | Readaptación de programa de ejercicio. Mantener medidas de prevención con respecto al dolor y rigidez articular. Técnicas de ahorro energético. Hacer consciente del riesgo de caídas. Productos de apoyo para mantener autonomía y situación funcional. De forma progresiva, silla de ruedas para desplazamientos. Formación al cuidador principal en transferencias y movilizaciones. Tratamiento de síntomas asociados, si los hubiera. |
| AVANZADA | Tetraparesia/tetraplejía. Dependencia para ABVD. Habitualmente asociado a la necesidad de Ventilación Mecánica, Nutrición Enteral, y Sistemas Aumentativos y Alternativos de Comunicación. Relación directa y fluida entre paciente, cuidador/es y equipo multidisciplinar | Programa de ejercicio basado en movilizaciones pasivas o activo-asistidas. Si es posible bipedestación asistida. Medidas de confort como higiene postural, colchón anti-escaras, cama articular, etc. Tratamiento de síntomas asociados, si los hubiera. |

Tabla 3. Productos de apoyo más recomendados.

| PRODUCTOS DE APOYO | |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ORTESIS | <ul style="list-style-type: none"> - Soporte cervical. - Ortesis pasiva para estabilización de muñeca. - Ortesis pasiva para mantener el primer dedo en abducción y oposición. - Ortesis pasiva para correcto posicionamiento de muñeca, mano y dedos. - Antiequino. - Ortesis pasiva para correcto posicionamiento nocturno de tobillo. |
| VESTIDO Y ALIMENTACIÓN | <ul style="list-style-type: none"> -Abrochabotones. -Calzado con velcro -Calzador -Cubiertos adaptados. |
| ASEO | <ul style="list-style-type: none"> -Elevadores de WC. -Asiento giratorio de bañera. -Silla de baño. |
| DOMICILIO | <ul style="list-style-type: none"> -Barandillas. -Asideros. -Cama articulada. |
| TRANSFERENCIAS | <ul style="list-style-type: none"> -Disco giratorio. -Tabla de transferencias. -Grúa. |
| MOVILIDAD | <ul style="list-style-type: none"> -Muletas. -Andadores. -Silla de ruedas manual. -Silla de ruedas eléctrica. |
| CUIDADO DE LA PIEL | <ul style="list-style-type: none"> -Cojín antiescaras -Colchón antiescaras. |

BIBLIOGRAFIA

1. Hogden A, Foley G, Henderson RD, James N, Aoun SM. Esclerosis lateral amiotrófica: mejorar la atención con un enfoque multidisciplinario. *J Multidiscip Healthc* [Internet]. 2017; 10:205–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/JMDH.S134992>
2. Vázquez Medrano CR, Aho-Özhan HEA, Weiland U, Uttner I, Ludolph AC, Lulé D. La progresión de la enfermedad, pero no el estado físico per se determina el bienestar mental en la ELA. *J Neurol* [Internet]. 2020;267(12):3593–601. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-10027-x>
3. Bello-Haas VD. Fisioterapia para individuos con esclerosis lateral amiotrófica: perspectivas actuales. *Degener Neurol Neuromuscul Dis* [Internet]. 2018; 8:45–54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/DNND.S146949>
4. Majmudar S, Wu J, Paganoni S. Rehabilitación en la esclerosis lateral amiotrófica: por qué es importante: Rehabilitación de la ELA. *Nervio muscular* [Internet]. 2014;50(1):4–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mus.24202>
5. Chiò A, Mora G, Lauria G. Dolor en la esclerosis lateral amiotrófica. *Lancet Neurol* [Internet]. 2017;16(2):144–57. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30358-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30358-1)
6. Paganoni S, Karam C, Joyce N, Bedlack R, Carter GT. Atención de rehabilitación integral en todo el espectro de la esclerosis lateral amiotrófica. *NeuroRehabilitación* [Internet]. 2015;37(1):53–68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3233/NRE-151240>.

CAPÍTULO 10.

REHABILITACIÓN RESPIRATORIA EN LA ELA

M^a Rosario Urbez Mir.
Servicio de Medicina Física y Rehabilitación.

Como se ha descrito en el capítulo 7, los problemas respiratorios son la principal causa de morbilidad de estos pacientes. La evolución a nivel respiratorio marca el pronóstico y tiene repercusión importante en la calidad de vida del paciente.

Por ello resulta fundamental la valoración y seguimiento por la especialidad de Medicina Física y Rehabilitación, en concreto, desde el punto de vista de la Rehabilitación Respiratoria.

Clásicamente por parte de diferentes especialistas implicados en la valoración y seguimiento del paciente, se remite a consultas de Rehabilitación por aspectos motores, pero se olvidan los aspectos respiratorios. Cuando esto se tiene en cuenta, se tiende a remitir en etapas avanzadas de la enfermedad, cuando el paciente presenta ya fallo respiratorio o imposibilidad de manejo de secreciones.

En este aspecto, remarco la idea que debería quedar en los lectores de este capítulo:

El paciente con diagnóstico de ELA debe remitirse en ese mismo momento de diagnóstico a valoración en consulta de rehabilitación respiratoria, no esperar a la aparición de síntomas. En caso de disponer de ella específicamente sería lo ideal. De no disponer de esa consulta específica, remitirse al Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, pero para realizar la valoración a nivel respiratorio.

Si actuamos de esta forma, podremos prevenir muchas situaciones, desde un entorno de tranquilidad y seguridad, acompañar al paciente optimizando al máximo su situación respiratoria durante todo el proceso, y enseñar a familiares y cuidadores el manejo óptimo.

Si vemos al paciente en estadios finales, tendremos poco que ofrecer.

El paciente con ELA se enfrenta a nivel respiratorio a diversas situaciones que variarán a lo largo de su enfermedad, y nosotros tendremos que saber la situación en cada momento y cómo podemos ayudarlo. Lo que nos interesa desde el punto de vista rehabilitador es lo siguiente:

Pérdida de fuerza de la musculatura inspiratoria. Responsable de la reducción de la Capacidad Vital y de la aparición de hipercapnia, descritos en anteriores capítulos. A nosotros nos interesa otro aspecto derivado: la pérdida de la capacidad de realizar inspiraciones profundas.

La respiración normal consiste en volúmenes tidales variantes con suspiros o inspiraciones profundas intercaladas. Estas hiperinsuflaciones periódicas previenen el cierre de unidades alveolares y el acúmulo de tapones de moco a la entrada de estas unidades¹. Aparte evitan el acortamiento de estructuras torácicas, el daño a las propiedades mecánicas de pulmón y caja torácica. Sin estos suspiros, aparte de el riesgo de colapso alveolar, aparece rigidez progresiva de todas las estructuras de la caja torácica, entrando en un círculo vicioso, necesitando mayor esfuerzo para poder realizar adecuada expansión torácica.

Si se falla en generar volúmenes inspiratorios suficientes, tampoco se podrá generar arrastre eficaz de secreciones.

Pérdida de fuerza de la musculatura espiratoria. Es la musculatura más afectada y es la principal responsable de la eliminación de secreciones, al generar flujos espiratorios de arrastre. Pero como decíamos arriba, para ello también se necesitan volúmenes inspiratorios previos adecuados.

Afectación de la musculatura bulbar. Para conseguir una tos eficaz se necesita un cierre glótico adecuado y coordinado con la acción de los músculos inspiratorios y espiratorios. Al final de la inspiración máxima tiene que haber un cierre glótico, para permitir compresión por acción de los músculos espiratorios e incremento de presión, seguido de apertura glótica coordinada, con resultado de flujos espiratorios potentes que arrastren secreciones. Cuando aparece fallo a este nivel, se reducen estos flujos. Según la afectación además puede provocar colapso de la vía respiratoria tanto en inspiración como en espiración.

Tenemos en cuenta que en principio se trata de pacientes con pulmones sanos, pero en caso de presentar patología respiratoria previa habrá que tenerla en cuenta para adaptar nuestra actuación en cada momento. La exposición de este capítulo se basará fundamentalmente en situación de paciente con pulmón sano. Tampoco entraremos en otro de los componentes de un programa de Rehabilitación Respiratoria como lo es el entrenamiento aeróbico, en estos pacientes, por las características de esta publicación.

VALORACIÓN DEL PACIENTE EN REHABILITACIÓN RESPIRATORIA

Para determinar las necesidades del paciente en estos aspectos, en la consulta realizamos una exploración dirigida y concreta, resultando básico e indispensable lo siguiente:

ESTADO DE LA MUSCULATURA RESPIRATORIA

Capacidad Vital (CV) nos orienta en evolución y proceso de la enfermedad.

Presión inspiratoria máxima (PIM). Con ello conoceremos la fuerza de la musculatura inspiratoria, si aún es capaz de hacer esas inspiraciones máximas-suspiros, y si podemos actuar para preservarla.

Tos eficaz. Para ello valoramos los flujos espiratorios que es capaz de realizar el paciente tanto con glotis abierta como con glotis cerrada (tos). Por sencillez usamos un medidor de pico flujo.

El flujo mínimo necesario para arrastre de secreciones es de 160 lpm (2,7 l/seg), el valor normal en población adulta es de >360lpm. Por los estudios de Bach sabemos también que flujos por debajo de 270 lpm en reagudizaciones o infección respiratoria, no serán capaces de movilizar secreciones. Estos valores nos marcan cuando es el momento de usar determinadas técnicas de fisioterapia y cuando indicar ayudas mecánicas a la tos.

MUSCULATURA BULBAR

Necesitamos conocer su estado para poder valorar la técnica más eficaz en el momento para mover secreciones, y la influencia que puede tener en la adaptación de dispositivos mecánicos para mover secreciones.

Existen diversos métodos para explorar la función bulbar (Escala de disartria de Frenchay, Test de dicción, análisis de inteligibilidad, Videofluoroscopia, Fibroscopia...) por sencillez en la consulta, nosotros realizamos las siguientes exploraciones:

Diferencia entre el pico flujo espiratorio forzado comparado con el pico flujo de tos. Si es mayor el pico flujo que el pico de tos implica fallo a nivel musculatura bulbar.

Capacidad de Insuflación Máxima. Es el volumen máximo de aire que se puede mantener con glotis cerrada. Para realizar este registro realizamos una serie de insuflaciones con ambú, pidiendo al paciente que retenga el aire y luego registramos nuevamente el pico flujo. Si tiene una buena función bulbar con esta maniobra se incrementará el pico flujo, y cuanta menos diferencia entre CIM y CV, mayor afectación bulbar. Según resulte

esa relación de pico flujo y CV con la medida realizada desde la CIM, nos indicará si el fallo es del cierre glótico o es por inestabilidad de la pared faríngea.

Subescala Bulbar de la escala de Norris² (comúnmente conocida como “Norris” en el ámbito)

El valor normal es de 39, valores por debajo de 29 indican disfunción de la musculatura bulbar. Valores por encima de 19 permiten adaptar asistente de tos con seguridad con flujos altos, valores por debajo de 19, tienen riesgo de colapso tanto en la fase inspiratoria y más en la espiratoria, siendo más adecuado usar flujos bajos, e introducir tos asistida manualmente, valores por debajo de 10, indicarían que sería el momento de valorar traqueostomía según la literatura; pero siempre según decisión del paciente, y aclaro, esto último varía también según las diferentes unidades de ELA.

TRATAMIENTO

Con la exploración anterior podremos decidir cual es el tratamiento más apropiado en la situación del paciente.

1. FISIOTERAPIA RESPIRATORIA

En fases iniciales, cuando la musculatura respiratoria aún está preservada, resulta fundamental la enseñanza de **ejercicios respiratorios dirigidos**. En el caso del paciente con ELA, el fisioterapeuta respiratorio tratará de optimizar el patrón respiratorio del paciente y optimizar las técnicas de aclaramiento mucociliar, de forma que se buscará siempre el máximo resultado y facilitación con el menor esfuerzo muscular posible. Trabajando técnicas de reclutamiento alveolar se consiguen movilizar secreciones a vías altas con menos esfuerzo y fatiga muscular, y con una maniobra o dos de tos finales, sin necesitar más, serán efectivas.

Siempre se realizará esta educación y enseñanza para que el paciente pueda realizar esto por sí solo, y formaremos a la familia y cuidadores para cuando vaya progresando la enfermedad en las diversas técnicas.

Entrenamiento en técnicas de almacenamiento de aire junto con técnicas de protección de vía respiratoria (Hawking, espiración forzada...). En fases iniciales preserva la caída de CV y los picos flujos³.

Técnicas de espiración forzada en vez de tos. En algunos casos de fallo de cierre glótico, se consiguen flujos espiratorios óptimos con espiraciones forzadas a glotis abierta, frente al fracaso de maniobras de tos al descoordinarse la musculatura bulbar durante la maniobra provocando caída de los flujos espiratorios.

Enseñanza de tos asistida manualmente. Desde el principio se enseñará a la familia y/o cuidadores a realizar esta maniobra. Con ella conseguimos flujos espiratorios capaces de movilizar secreciones, incluso en casos con disfunción bulbar. Según evoluciona la enfermedad, incluso con afectación bulbar severa que limite otras técnicas como el asistente de tos, la combinación de insuflación seguida de esta técnica es capaz de movilizar secreciones. También es una maniobra fundamental en caso de atragantamiento.

2. ENTRENAMIENTO DE MÚSCULOS INSPIRATORIOS

Aunque se precisen más estudios para mostrar su evidencia, diversos estudios han mostrado que el entrenamiento de músculos inspiratorios frena la caída de la CV e incrementa la supervivencia⁴, sobre todo si se inicia **al comienzo de la enfermedad**. En nuestra consulta realizamos adaptación y pautas de entrenamiento de los músculos inspiratorios de forma rutinaria. Siguiendo unas pautas claras de indicación y de intensidad, no hemos tenido ninguna incidencia ni complicación. Lo pautamos siempre que el paciente sea capaz de realizar una maniobra de PIM mayor a 20 cmH₂O.

Disponemos del dispositivo tipo umbral, el Threshold-IMT®, que permite entrenamiento a la dosis concreta que queremos, pero pueden usarse otros disponibles en el mercado siempre que permitan ajuste exacto de presión de trabajo. Nuestro protocolo es de trabajo al 40% de la PIM, 15 minutos dos veces al día (se trabaja en tandas de 3 ciclos entrenando/4-5 ciclos de descanso). Según percepción de esfuerzo se plantea incremento de carga (5%) a las dos semanas.

3. TÉCNICAS DE INSPIRACIÓN ASISTIDA (INSUFLACIONES)

Las insuflaciones son necesarias como hemos explicado más arriba, para preservar la elasticidad de la caja torácica y los pulmones; para reclutamiento alveolar que por sí mismo, ya que facilita el aclaramiento mucociliar y la subida de secreciones a vías altas; y, para tener un volumen inspiratorio suficiente para poder conseguir flujo espiratorio adecuado.

Pueden realizarse, mediante una única inspiración seguida de la espiración, capaz de ayudar a alcanzar la capacidad de insuflación pulmonar, aunque haya fallo de musculatura bulbar; o mediante **técnicas de almacenamiento de aire, por sucesión de varias inspiraciones** antes de la espiración⁵.

Se puede trabajar con insuflaciones de diversas formas.

Ventiladores ciclados por volumen. Pueden programarse hiperinsuflaciones intercaladas. Tan efectivos como con resucitador manual.⁶

Maniobra asistida de insuflación pulmonar (LIAM). Disponible en algunos modelos de ventilador. Produce una insuflación controlada por presión, pautándose un determinado tiempo de insuflación. Tiene un tiempo de presión plateau al finalizar la fase de presurización. Es tan efectivo como la Respiración con presión positiva Intermitente (IPPB) para alcanzar la capacidad óptima de insuflación pulmonar⁷.

Dispositivo de Respiración con Presión Positiva intermitente (IPPB). Existen distintos dispositivos en el mercado. Recientemente disponemos de modelos que aúnan IPPB con asistente de tos. Son dispositivos de presión inspiratoria con flujo continuo. Se trata de una maniobra controlada por flujo, que finaliza cuando se alcanza una determinada presión en las vías respiratorias. Se pauta el flujo y la presión objetivo a la que dejará de insuflar. Es fundamental el ajuste correcto de la presión máxima en vías respiratorias para no generar barotrauma. Presiones objetivo de más de 35 cmH₂O no consiguen más volumen pulmonar y sí incrementan el riesgo de barotrauma por lo que se usarán valores inferiores como regla general. Capaz de mejorar la ventilación y el reclutamiento al facilitar la distribución homogénea del aire a nivel pulmonar, aumenta la capacidad vital, capaz de duplicar picos flujos en enfermedades neuromusculares⁸. Se realiza una o dos veces al día, durante 10 minutos, como pauta general. Parece que una insuflación submáxima (alrededor de 27 cmH₂O) es la más efectiva para generar el óptimo pico flujo de tos, aunque el paciente tenga ya afectada la compliance torácica y pulmonar.

Fase insufladora del asistente de tos. Puede mejorar la capacidad inspiratoria y el reclutamiento⁹, se simula un IPPB sin conseguir el mismo grado de insuflación al tener que determinarse el tiempo de insuflación. Útil en pacientes con disfunción de la musculatura bulbar que no permitan ya presiones negativas, permitiendo expandir los pulmones manteniendo la compliance pulmonar, reclutamiento y previniendo atelectasias.

4. AYUDA MECÁNICA A LA TOS: ASISTENTE DE TOS

Básicamente consiste en aplicar una insuflación profunda a presión positiva seguida de forma inmediata por una exuflación a presión negativa. Ese cambio rápido simula los flujos generados en una tos normal. Nos sirve tanto para movilizar secreciones de vías intermedias y altas (no periféricas) como para mantener la distensibilidad torácica.

Existen diversos dispositivos actualmente para ello, permitiendo pausar diferentes flujos, e independizar presiones positivas y negativas, algunos disponen de trigger inspiratorio que resulta muy útil en pacientes con disfunción bulbar.

Disponemos de algunos modelos que combinan asistente de tos con IPPB, algunos con ventilación mecánica no invasiva (VMNI) y otros con Ventilación Percusiva Intrapulmonar **real**, (con freno espiratorio por presión positiva continua intermitente)

Los tiempos inspiratorios publicados varían de 2-4 segundos y los tiempos espiratorios de 1-3 segundos, el tiempo de pausa más fisiológico es de 1 segundo, pero hay pacientes que pueden requerir tiempos más largos por dificultad en la relajación glótica, ahí sería de utilidad el trigger. Los tiempos de insuflación mayores se correlacionan con flujos espiratorios mayores¹⁰. Clásicamente no se recomienda superar los 7 segundos en un ciclo completo¹¹. En nuestra experiencia clínica, tiempos superiores a 7 segundos agotan al paciente reduciéndose la adherencia al tratamiento.

Desde el trabajo realizado en 1991 por Newth¹² se estableció como presiones seguras y efectivas de +/-40cmH₂O, tendiéndose a generalizar, incluso en algunas publicaciones se hace referencia a que, si el paciente no soporta estas presiones por incomodidad o por disfunción bulbar, se suspenda tratamiento con asistente de tos. Pero conociendo trabajos que muestran mejores picos flujos con presiones bajas, incluso de +/-20 cmH₂O^{13,14}

y otros casos que precisan altas, de hasta 70 cmH₂O (fallo extubación)¹⁵, insistimos que hay que individualizar y titular de forma independiente a cada paciente, y así podremos alargar el tiempo de uso del asistente de tos. En los casos en los que se administre vía tubo endotraqueal, puede requerir incrementar presiones sobre su basal, más cuanto más estrecho sea el tubo¹⁶ o bien que sea molesto y requerir reducir presiones.

Las diversas publicaciones recomiendan realizar tratamiento de 2-3 veces al día basalmente, con 2-3 series de 3 a 5 ciclos con descanso entre series. Incrementando uso según secreciones o desaturación. Pero nuevamente, esto debe pautarse de forma individualizada.

De forma general se recomienda separarlo de la ingesta para evitar provocar vómito con riesgo de broncoaspiración. En determinados casos se finalizará con insuflación, pero en otros no, dependiendo de la situación y secreciones que presente el paciente, si excesivas no finalizar insuflando si no usando aspirador de secreciones.

Actualmente no hay evidencia que apoye el uso de la vibración. Puede favorecer inestabilidad en las vías altas, pérdida de flujo efectivo, y se ha visto que no disminuye el riesgo de infección respiratoria¹⁷.

En la consulta observaremos la aparición de situaciones de riesgo como cierre glótico por inestabilidad o por fatiga y con ello determinaremos el ritmo, ciclos y series que necesita el paciente en ese momento, y en caso necesario se realizarán unas sesiones con el fisioterapeuta respiratorio para familiarizar, corregir y optimizar aplicación por familiares y/o cuidadores.

SITUACIONES DE RIESGO

Tanto en la consulta de Rehabilitación Respiratoria, en el proceso de exploración del paciente y durante la adaptación de ayudas mecánicas, como en la sala de fisioterapia durante los tratamientos, pueden presentarse

situaciones de riesgo. En principio si realizamos toda la exploración y adaptación de dispositivos de forma progresiva, con calma, informando al paciente de cada paso, y observando reacción del paciente a todos los niveles, y evitamos maniobras intempestivas en los tratamientos, es infrecuente que aparezcan.

Pero, como pueden suceder, recomendamos siempre que tanto en consulta como en la sala de tratamiento dispongamos como mínimo de: toma de oxígeno, punto de vacío para aspirado de secreciones con todo listo para poder aspirar en caso de necesitarlo, resucitador manual, y cánulas de Guedel.

Las urgencias suelen centrarse en casos de ELA por afectación de musculatura bulbar con incremento de acúmulo de secreciones. La situación más común es la de un paciente con secreciones aumentadas que no maneja, en el que se añade un cierre glótico por espasmo o por colapso por hipotonía, con compromiso de vía aérea urgente; mayor riesgo en pacientes con hipotonía cervical añadida¹⁸.

La afectación bulbar puede ocurrir en dos formas. La afectación de motoneurona superior causa síntomas supranucleares, conocidos como **parálisis pseudobulbar**. En estos casos aparece espasticidad de la musculatura bulbar, con reflejos exaltados y por tanto con posibilidad de espasmo. Esto produce contracción rápida e intensa, con cierre glótico, puede conllevar obstrucción completa de la vía respiratoria. Aparte de la propia evolución de la enfermedad en los casos de motoneurona superior, el laringoespasmo puede estar favorecido por la coexistencia de reflujo gastroesofágico y por *manipulación de la vía superior*.

En caso de afectación de motoneurona inferior, aparece la **parálisis bulbar**, que es flácida, con atrofia muscular y fasciculaciones linguales. En estos casos, existe inestabilidad de la vía aérea con la aplicación de dispositivos ventilatorios por disminución entre otros de la activación refleja del

músculo geniogloso que mantiene abiertas las vías respiratorias altas ante la aplicación de una presión negativa, y, con presiones positivas, se puede provocar entre otros un desplazamiento posterior lingual¹⁹.

La afectación de la musculatura paravertebral con inestabilidad de control cefálico puede complicar la situación. En ocasiones la simple desalineación cervical puede cerrar la vía superior conduciendo en minutos al fallo respiratorio pese a estar con VMNI.

BIBLIOGRAFIA

1. Hoffman LA. Ineffective airway clearance related to neuromuscular dysfunction. *Nurs Clin North Am.* 1987 Mar;22(1):151-66.
2. Norris FH Jr, Calanchini PR, Fallat RJ, Panchari S, Jewett B. The administration of guanidine in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* 1974 Aug;24(8):721-8
3. Cleary S, Misiaszek JE, Wheeler S, Kalra S, Genuis SK, Johnston WS. Lung volume recruitment improves volitional airway clearance in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2021 Dec;64(6):676-682
4. Pinto S, de Carvalho M. Can inspiratory muscle training increase survival in early-affected amyotrophic lateral sclerosis patients? *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2013 Mar;14(2):124-6.
5. Chatwin M, Toussaint M, Gonçalves MR, Sheers N, Mellies U, Gonzales-Bermejo J, Sancho J, Fauroux B, Andersen T, Hov B, Nygren-Bonnier M, Lacombe M, Pernet K, Kampelmacher M, Devaux C, Kinnett K, Sheehan D, Rao F, Villanova M, Berlowitz D, Morrow BM. Airway clearance techniques in neuromuscular disorders: A state of the art review. *Respir Med.* 2018 Mar;136:98-110

6. Bach J. Air stacking for cough assistance. *Muscle Nerve*. 2004 Nov;30(5):680-1
7. Mellies U, Goebel C. Optimum insufflation capacity and peak cough flow in neuromuscular disorders. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Dec;11(10):1560-8.
8. Guérin C, Vincent B, Petitjean T, Lecom P, Luizet C, Rabilloud M, Richard JC. The short-term effects of intermittent positive pressure breathing treatments on ventilation in patients with neuromuscular disease. *Respir Care*. 2010 Jul;55(7):866-72
9. Santos DB, Boré A, Castrillo LDA, Lacombe M, Falaize L, Orlikowski D, Lofaso F, Prigent H. Assisted vital capacity to assess recruitment level in neuromuscular diseases. *Respir Physiol Neurobiol*. 2017 Sep;243:32-38
10. Gómez-Merino E, Sancho J, Marín J, Servera E, Blasco ML, Belda FJ, Castro C, Bach JR. Mechanical insufflation-exsufflation: pressure, volume, and flow relationships and the adequacy of the manufacturer's guidelines. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002 Aug;81(8):579-83.
11. Barach AI, Beck GJ, Bickerman HA, Seanor HE. Mechanical coughing: studies on physical methods of producing high velocity flow rates during the expiratory cycle. *Trans Assoc Am Physicians*. 1951;64:360-3
12. Newth CJ, Amsler B, Anderson GP, Morley J. The effects of varying inflation and deflation pressures on the maximal expiratory deflation flow-volume relationship in anesthetized rhesus monkeys. *Am Rev Respir Dis*. 1991 Oct;144(4):807-13.
13. Sivasothy P, Brown L, Smith IE, Shneerson JM. Effect of manually assisted cough and mechanical insufflation on cough flow of normal subjects, patients with chronic obstructive pulmonary disease

- (COPD), and patients with respiratory muscle weakness. *Thorax*. 2001 Jun;56(6):438-44
14. Vianello A, Corrado A, Arcaro G, Gallan F, Ori C, Minuzzo M, Bevilacqua M. Mechanical insufflation-exsufflation improves outcomes for neuromuscular disease patients with respiratory tract infections. *Am J Phys Med Rehabil*. 2005 Feb;84(2):83-8
 15. Bach JR, Sinqee DM, Saporito LR, Botticello AL. Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in extubating unweanable subjects with restrictive pulmonary disorders. *Respir Care*. 2015 Apr;60(4):477-83
 16. Guérin C, Bourdin G, Leray V, Delannoy B, Bayle F, Germain M, Richard JC. Performance of the coughassist insufflation-exsufflation device in the presence of an endotracheal tube or tracheostomy tube: a bench study. *Respir Care*. 2011 Aug;56(8):1108-14
 17. Sancho J, Burés E, Ferrer S, Lahosa C, Signes-Costa J, Servera E. Mechanical Insufflation-Exsufflation With Oscillations in Amyotrophic Lateral Sclerosis With Home Ventilation via Tracheostomy. *Respir Care*. 2020 Oct 20:respcare.08145.
 18. Finsterer J, Stöllberger C. Emergencies in motoneuron disease. *Intern Emerg Med*. 2017 Aug;12(5):641-650.
 19. Kühnlein P, Gdynia HJ, Sperfeld AD, Lindner-Pfleghar B, Ludolph AC, Prosiegel M, Riecker A. Diagnosis and treatment of bulbar symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol*. 2008 Jul;4(7):366-74.

CAPITULO 11.

ABORDAJE DE LOS TRASTORNOS DEL HABLA, LA DEGLUCIÓN Y LA COMUNICACIÓN

Susana Chajma Izquierdo¹. Yanira Ramírez Rodríguez².
¹Servicio de Medicina Física y Rehabilitación.
²Terapeuta del Lenguaje – Logopeda

Es importante tener en cuenta que las manifestaciones del deterioro en las personas afectadas con ELA son tan variadas como pacientes diagnosticados hay. Debemos saber, que cuando un paciente es derivado al Servicio de Rehabilitación – Logopedia con un diagnóstico definitivo de ELA, presenta afectación de la motoneurona superior (MNS) y de la motoneurona inferior (MNI). Entre el 25 y el 30% de los pacientes debutan con sintomatología relacionada con la afectación bulbar, esto es, afectación de la vía cortico bulbar (MNS) y/o las vías del tronco cerebral (MNI) que inervan la musculatura encargada del habla, la voz, la deglución y la respiración. Y el 70% de las personas afectadas con ELA, debutan con sintomatología relacionada con la afectación espinal, esto es, que comprometen a las vías cortico-espinales (MNS) y/o a las vías de las astas anteriores de la médula espinal (MNI), afectando a la actividad de la musculatura de los miembros superiores, inferiores y del tronco, incluidos los músculos respiratorios. Se ha descrito que un 3% debuta con debilidad del diafragma¹.

Teniendo en cuenta que el 80% de los pacientes con ELA en algún momento del desarrollo de su enfermedad se verán afectados por alteraciones en su capacidad para emitir voz, hablar, comer, estructurar el lenguaje escrito y, en fases más avanzadas dificultad para comunicarse, se hace necesario una intervención desde la Medicina Rehabilitadora y la Logopedia desarrollando acciones dirigidas a:

1. Diagnóstico del trastorno del habla, la deglución y la comunicación.
2. Evaluar los niveles comprometidos y su grado de afectación.
3. Describir un perfil de funcionamiento.
4. Definir objetivos de intervención.
5. Realizar seguimiento para implementar medidas compensatorias.
6. En la medida de las posibilidades, anticiparse para paliar el impacto que impone el deterioro progresivo de la enfermedad.

La sintomatología con la afectación de MNS y MNI, se superpone y/o presenta un predominio de afectación de una motoneurona sobre la otra. De esta manera encontraremos sintomatología predominantemente espástica, predominantemente flácida o mixta.

1. COMPONENTE DEL HABLA

El habla es el producto de la acción coordinada de diferentes procesos motores básicos (PMBH), estos son: **la respiración, la fonación, la resonancia y la articulación**². Dependiendo del área de afectación de las motoneuronas, puede afectar a uno o varios de estos procesos, pero en la progresión de la enfermedad terminará por afectar a todos.

La evaluación clínica del habla se realiza mediante un protocolo que contiene pruebas que permiten diagnosticar y obtener parámetros de progresión de la enfermedad. A continuación describiremos algunos de ellos.

1. **Respiración:** el sistema respiratorio para el habla debe proporcionar el volumen de aire suficiente para garantizar la actividad glótica. La información relevante está relacionada con:
 - a. Si utiliza algún soporte ventilatorio: asistente de tos, ventilación mecánica no invasiva, ventilación mecánica invasiva.

- b. Valor del máximo flujo espiratorio, relacionado con la capacidad para toser.
- c. Ciclo y tipo de respiración en fonación y en reposo.
- d. Tiempo espiratorio.

2. **Fonación:** se refiere a la producción de la voz por la vibración de las cuerdas vocales debido a la acción del volumen de la columna de aire espirado. Los valores a tener en cuenta son:

- a. Cociente neumofónico: Mide la competencia glótica.
- b. Valoración perceptual de la calidad de la voz: utilizamos la escala GRABS.

3. **Resonancia:** se valora la oralidad/nasalidad en relación con la eficacia del cierre velofaríngeo.

4. **Articulación:** análisis de los rasgos distintivos de los fonemas.

5. **Prosodia:** fluidez y velocidad del habla.

6. **Evaluación de la conformación anatómica y funcional de los órganos fonoarticuladores:** Integridad de los labios, lengua, paladar, velo del paladar, dientes, mejillas, faringe y cuerdas vocales.

7. **Evaluación muscular:** observando la amplitud, la coordinación, la simetría y la fuerza de la musculatura orofacial.

En la tabla 1 se recogen los signos y síntomas más relevantes para diagnosticar los trastornos del habla.

Los datos específicos que resultan relevantes para poner en evidencia la progresión de la enfermedad son: el cociente neumofónico, la necesidad de soporte ventilatorio, la valoración perceptual de la calidad de la voz, la progresión de la afectación en el uso de los rasgos distintivos de los fonemas,

Tabla 1. Signos y síntomas de las alteraciones del habla.

| ORIGEN | DIAGNÓSTICO | SÍNTOMAS | SIGNOS |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MOTONEURONA SUPERIOR (tractos corticobulbares) | DISARTRIA ESPÁSTICA | -Voz áspera, forzada. -Predominio de tono grave e intensidad baja. -Consonantes imprecisas y las vocales se distorsionan. -Habla lenta | -Lentitud en los movimientos. -Hiperreflexia (maseterino, mentoniano y nauseoso). -Musculatura espástica. |
| MOTONEURONA INFERIOR – tronco cerebral (Pares craneales) | DISARTRIA FLÁCIDA | -Voz diplofónica y "habla húmeda". -Resonancia nasal. -Incoordinación neumofónica, frases entrecortadas, Inspiraciones audibles. -Dificultad en articular sonidos consonánticos. | -Debilidad. -Atrofia. -Fasciculaciones especialmente en la lengua. |
| AFECTACIÓN RESPIRATORIA | HIPOFONÍA | -Alteraciones de las cualidades de la voz: Disminución de la tesitura tonal, disminución de la intensidad, voz asténica. -Fragmentación del discurso por pausas respiratorias. -Claudicación de la voz llegando a la ininteligibilidad | -Aumento de la frecuencia respiratoria en reposo. -Ciclo respiratorio en fonación y en reposo: predominantemente bucal bucal. -Incoordinación neumofónica. -Incompetencia glótica |
| MOTONEURONA INFERIOR Y MOTONEURONA SUPERIOR | DISARTRIA MIXTA | Combinación de las características de afectación de MNI y MNS | -Puede presentarse lengua atrófica con viveza en el reflejo nauseoso. -Cierre velo faríngeo para la deglución, pero no para el habla, presentando hipernasalidad. |
| MAXIMO NIVEL DE AFECTACIÓN DE MNI Y MNS | ANARTRIA | Ausencia de sonido articulado | |

el grado de hipernasalidad y la velocidad del habla. Así mismo, se utiliza la subescala bulbar de la escala Norris y la subescala bulbar de Amyotrophic Lateral Sclerosis Rating Scale Revised (ALSFRS – R) como parámetros estandarizados de progresión.

No hay evidencia clara sobre la eficacia del tratamiento en logopedia relacionados con el comportamiento motor del habla en los pacientes con ELA. Desde nuestra experiencia clínica consideramos pertinente planificar la intervención basada en los siguientes objetivos:

1. Mantener la comunicación independientemente del grado de afectación.
2. Patrones posturales adecuados.
3. Estimular y compensar el funcionamiento de los PMBH evitando la fatiga y el deterioro por desuso.
4. Se utilizará la propiocepción y la kinestesia como elementos básicos para el trabajo muscular.
5. Se trabajará sobre la base de técnicas de ahorro energético.

En las fases iniciales, el tratamiento de logopedia tenderá a estimular todos los PMBH con el fin de mantenerla como principal vehículo de comunicación y se incorporarán medidas compensatorias en la medida en que el déficit se vaya presentando.

Como **medidas compensatorias** para garantizar la **inteligibilidad del habla** de la persona afectada con ELA, se recomienda ralentizar la velocidad, repetir, usar palabras alternativas y sobrearticular las consonantes. Para garantizar la **interacción comunicativa** se debe cuidar que el entorno físico sea silencioso, los interlocutores estén frente al paciente y a una distancia cercana que respete el espacio personal y no un número mayor de 2 personas. En fases más avanzadas, el peso

de la conversación recaerá sobre los interlocutores que deben ejercer de “interpretes” y estar más atentos a elementos no verbales como: las señas, los gestos, la mímica y la mirada. El paciente, deberá estar más concentrado al hablar y en caso necesario, segmentará las palabras en sílabas y deletreará. Para los casos de hipofonía por insuficiencia respiratoria es muy útil adaptar un amplificador de voz.

En los casos donde el habla se hace ininteligible, aunque sea en momentos puntuales del día, es indispensable la adaptación de un Sistema de Comunicación Aumentativo o Alternativo (SAAC).

2. COMPONENTE DEL LEGUAJE Y LA COMUNICACIÓN

Aproximadamente el 50% de los pacientes con ELA cursarán en algún grado con trastornos no motores. La demencia frontotemporal se presentará de un 10% - 15% de los casos y de un 30% - 40% de los pacientes, tendrán alteraciones cognitivas^{1,3}. En este grupo de población las alteraciones del lenguaje están relacionadas con la dificultad para utilizar el código lingüístico en su expresión oral y/o lecto – escrito.

Para valorar los componentes del lenguaje utilizamos el test de Boston y algunos ítems específicos del test de Barcelona.

En las personas afectadas con ELA que presentan alteraciones del lenguaje se puede encontrar: reducciones paulatinas de su producción oral hasta llegar al mutismo, errores persistentes, parafasias semánticas, ecolalia, dificultades en resolver tareas de nominación y dificultades en la comprensión auditiva de frases complejas.

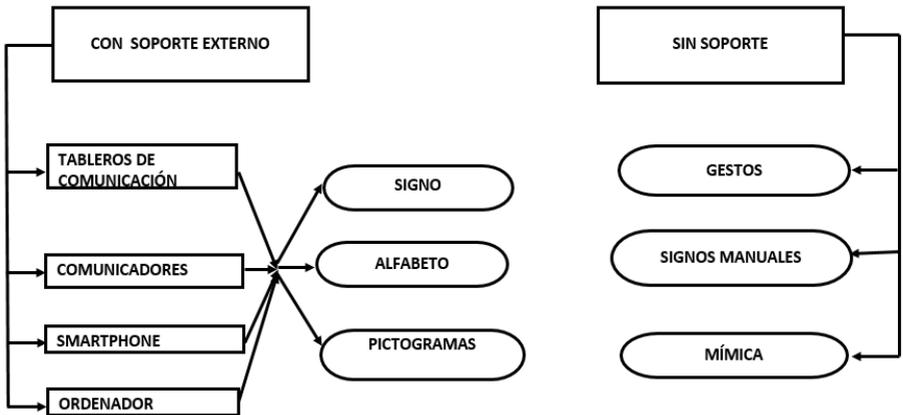
Como consecuencia de la afectación del lenguaje y/o del habla, habrá mayor dificultad para la comunicación y esto se pone en evidencia con algunos comportamientos como: inician, mantienen y reparan

la conversación con menor frecuencia; mantienen el contacto visual para imprimir mayor énfasis en el enunciado y, como verificación de su comprensión; utilizan con más frecuencia la demanda de acción, de objetos y de atención. Evitan nuevos ambientes y personas desconocidas. En niveles más avanzados, prefieren responder a preguntas cerradas.

En este proceso de deterioro de la comunicación, dado por los trastornos del habla y/o del lenguaje, es imprescindible la adaptación de un SAAC porque hay evidencia en la mejora de la calidad de vida, la salud mental y en la prevención de la depresión⁴.

Los SAAC como su nombre indica, permiten la comunicación como un complemento al lenguaje oral o un sustituto de él. Están conformados por un soporte físico externo y/o sin soporte, un código y un dispositivo de acceso. [Figura 1].

Figura 1. Clasificación de los SAAC



El uso de estos sistemas es progresivo y su adaptación depende de varios factores: inteligibilidad del habla, competencia lingüística, nivel de alfabetización, habilidades motrices, habilidades cognitivas, discriminación y agudeza visual, capacidad económica, portabilidad del sistema, motivación del usuario, motivación de los interlocutores frecuentes, fácil entrenamiento, adaptable a diferentes fases de la enfermedad y adaptable a las características de los interlocutores y del entorno.

Normalmente se combinan sistemas de alta y baja tecnología. En la tabla 2 se relacionan algunos de los sistemas que se adaptan a los pacientes.

3. COMPONENTE DE LA DEGLUCIÓN

En el 85% de las personas afectadas con ELA, se presentará en algún momento del proceso de la enfermedad el deterioro de la deglución o disfagia, independientemente del tipo de inicio⁵.

La dificultad para la deglución de alimentos sólidos y líquidos e incluso la saliva repercute directamente en la situación nutricional, de hidratación, aumento de la ansiedad, la depresión y el aislamiento social⁵. Por otro lado, los atragantamientos y las aspiraciones pueden provocar infecciones pulmonares convirtiéndose en causa probable de muerte⁶.

Mayoritariamente debuta con dificultad para tragar los alimentos líquidos, pero con el tiempo, terminará comprometiendo a todo tipo de alimentos incluso a la saliva, que llega a afectar al 25% de los pacientes con enfermedad de la motoneurona⁷. La sintomatología se puede encontrar inicialmente en una de las fases de la deglución, pero

Tabla 2. Relación de SAAC

| PRODUCTOS | NOMBRE | ACCESO | CÓDIGO | SOPORTE |
|---------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| DISPOSITIVOS | Tobii PCEye 5 De pago | Dispositivo que registra los movimientos de los ojos. | Los que utilice las aplicaciones del usuario: alfabético/ pictográfico | Ordenador entorno Windows |
| | Hiru De pago | Dispositivo que registra los movimientos de los ojos. | Los que utilice las aplicaciones del usuario: alfabético/ pictográfico | Ordenador entorno Windows |
| | Talk Gratuita | Aplicación que utiliza la cámara de la Tablet para registrar los movimientos del ojo | Teclado alfabético. | Tablet Samsung Galaxy |
| | Eva facial Mouse PRO. Gratuito. | Aplicación que utiliza la cámara frontal del dispositivo y registra los movimientos de cabeza | Los que utilice las aplicaciones del usuario: alfabético/ pictográfico | Tablets Smartphones. Entorno Android |
| | Enable Viacam. Gratuito. | Aplicación que utiliza la cámara frontal del dispositivo y registra los movimientos de cabeza. | Los que utilice las aplicaciones del usuario: alfabético/ pictográfico | Ordenadores. Entorno Windows y Linux |
| | Easy mouse. Gratuito. | Aplicación que utiliza ratón convencional, Trackball a través de un barrido de pantalla. | Los que utilice las aplicaciones del usuario: alfabético/ pictográfico | Smartphones. Entorno Android |

| | | | | |
|--------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| TECLADO VIRTUALES | Asistente de voz AAC. Gratuito. | Aplicación de acceso directo o con dispositivos de acceso | Código alfabético para Android. Configurable para alfabeto/pictogramas en IOS | Tablets Smartphones Entorno Android (gratuita) e IOS (de pago) |
| | Let me talk. Gratuita. | Aplicación de acceso directo o con dispositivos de acceso | Pictogramas | Tablets Smartphones Entorno Android |
| | Virtual KeyBoard 1.0 Gratuito. | Aplicación de acceso directo o con dispositivos de acceso | Teclado alfabético | Ordenador. Entorno Windows |
| OTROS | Voice acces. Gratuito. | Aplicación de acceso con la voz | | Navegar en dispositivos Android |
| | The Grid 3. De pago. | Aplicación de acceso directo o con dispositivos de acceso | Teclado alfabético, pictográfico, mixto | Ordenador Tablet Entorno Windows y Android |
| | MegaBee. De pago. | Dispositivo de acceso con la mirada | Alfabético | Tablero de comunicación alfabético electrónico |
| | Pulsadores. | Pulsador adaptado a la parte del cuerpo con movilidad | | Avisador |

en el transcurso de la enfermedad terminará por afectar a la fase preparatoria oral, de transporte y faríngea. Ver tabla 3.

En la **evaluación clínica** de la disfagia, tomamos como referencia los resultados del protocolo de los PMBH y el Método de Exploración Clínica de Volumen Viscosidad (MECV-V P. Clavé), bajo los criterios de seguridad y eficacia de la deglución; además se solicita cumplimentar un registro de menú durante 5 días para la exploración de alimentos de su dieta. La **exploración instrumental** se realiza mediante la fibroendoscopia para la deglución y/o la videofluoroscopia, que permite obtener un perfil de funcionamiento más completo, especialmente pone en evidencia la presencia de aspiraciones silentes que se pueden presentar en el 55% de los pacientes con ELA y no se detectan en la valoración clínica⁸.

Las técnicas de intervención adaptadas en el transcurso de la enfermedad serían: **a) implementación de un programa de ejercicios que estimulan la actividad de las válvulas deglutorias:** cierre glótico, epiglótico, velofaríngeo, linguovelar, dorsoalveolar y labial). **b) estrategias compensatorias:** modificación de la consistencia de los alimentos sólidos (hacerlos más homogéneos) y líquidos con espesante, estimulación sensorial, el uso de vasos adaptados, el control del volumen a ingerir (5-7ml), control de la velocidad (no ingerir más alimento hasta no haber tragado el anterior) y control del entorno (silencioso, sin distracciones). **c) maniobras posturales,** encargas de modificar la dimensión y la dirección del tracto faringolaríngeo. Las más recomendadas son: la flexión anterior de la cabeza que facilita el cierre laríngeo y el movimiento posterior de la base de lengua, protegiendo la vía respiratoria, se recomienda cuando existe un retraso del reflejo deglutorio; y la rotación cefálica hacia el lado más afectado favoreciendo el cierre glótico de ese mismo lado, dirigiendo el bolo al lado más funcional. En ocasiones en necesario combinar estas dos maniobras. **d) higiene bucal:** una adecuada higiene oral previene las neumonías por aspiración.

Tabla 3. Signos y Síntomas de las alteraciones de la deglución

| | SÍNTOMAS | SIGNOS |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fase Preparatoria Oral | <p>Dificultad para recoger el alimento.</p> <p>Pérdida de alimento sólido y/o líquido por boca.</p> <p>Masticación con deficiente trituración.</p> <p>Masticación prolongada. Fatiga.</p> <p>Dificultad para manipular el bolo y las secreciones.</p> <p>Tos pre – deglución.</p> | <p>Debilidad o rigidez del cierre labial.</p> <p>Debilidad o rigidez de la musculatura masticatoria.</p> <p>Incompetencia de la musculatura lingual, labial y facial. Aumento y disminución de la salivación.</p> <p>Caída de alimento predeglución.</p> <p>Reducción de la retracción de la base de la lengua.</p> |
| Fase de Transporte | <p>Incapacidad para despejar la cavidad oral.</p> <p>Residuos en: surcos gingivolabiales, vestíbulos bucales y en el paladar que no puede retirar con la lengua.</p> <p>Necesita tragar varias veces para una deglución completa.</p> <p>Regurgitación del alimento hacia las fosas nasales.</p> <p>Tos en deglución.</p> | <p>Afectación del tono, la fuerza y la movilidad de la lengua.</p> <p>Degluciones fraccionadas.</p> <p>Cierre velofaríngeo incompetente.</p> <p>Incoordinación ciclo respiratorio en deglución, abre vía aérea.</p> <p>Cierre incompleto del vestíbulo laríngeo.</p> |

| | | |
|--------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fase Faríngea | Tarda y le cuesta más tragar. | Retraso en el reflejo deglutorio > 1 seg. |
| | | Ascenso laríngeo disminuido. |
| | Residuos en pared faríngea. | Contracción faríngea reducida. |
| | Sensación de cuerpo extraño en vestíbulo laríngeo. | Residuo en vallécula y senos piriformes por cierre incompleto del vestíbulo laríngeo, favoreciendo la penetración. |
| | Cambio de voz. | |
| | Tos o asfixia al tragar | Incompetencia del esfínter glótico favoreciendo la aspiración laríngea y traqueal. |
| | Sensación de "atasco" en la garganta. | Disfunción del Esfínter Esofágico Superior (EES). |
| Reflujo gastroesofágico. | | |

Para la gestión de secreciones, se recomienda evitar alimentos que las favorezcan, tragarlas de manera controlada, expulsarlas y/o aspirarlas.

Para la toma de medicación la presentación del fármaco debe ser adaptada a las capacidades deglutorias del paciente, siendo siempre preferible las presentaciones sublinguales y bucodispersable y si es posible, consultar con Farmacia para que realice la conciliación farmacológica del paciente.

Siendo un proceso progresivo llegará el momento en el que a pesar de nuestra intervención, no se podrá garantizar la seguridad y eficacia de la ingesta por vía oral. En esta circunstancia, se valorará con el equipo multidisciplinar

el momento oportuno para decidir otra vía de alimentación, teniendo en cuenta parámetros nutricionales, afectación respiratoria y la decisión del paciente. La alternativa recomendada es la nutrición enteral mediante sonda de gastrostomía.

CONCLUSIONES

El trabajo con las personas afectadas con ELA supone un reto para cualquier profesional por: la complejidad y la variedad de componentes afectados, por la variabilidad en la progresión del deterioro, por la pertinencia en la adaptación de los recursos para compensar o potenciar la funcionalidad de un proceso, por el manejo de las expectativas y por la necesidad de involucrar a otros actores dentro del proceso de cuidado.

Recomendamos la intervención desde el área de la Rehabilitación en Logopedia en los componentes del habla, la deglución y la comunicación dentro de un grupo multidisciplinar, como apoyo en los diferentes estadios de la enfermedad para garantizar el bienestar y la calidad de vida de los pacientes afectados con ELA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Masrori, P., & Van Damme, P. (2020). Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *European journal of neurology*, *27*(10), 1918-1929.
2. Darley, F. L., Aronson, A. E., & Brown, J. R. (1978). *Alteraciones motorices del habla*. Editorial Médica Panamericana.
3. Beeldman, E., Raaphorst, J., Twennaar, M. K., de Visser, M., Schmand, B. A., & de Haan, R. J. (2016). The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis update. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *87*(6), 611-619.
4. Körner, S., Siniawski, M., Kollwe, K., Rath, K. J., Krampfl, K., Zapf, A., ... & Petri, S. (2013). Speech therapy and communication device: impact on quality of life and mood in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, *14*(1), 20-25.
5. Tabor, L., Gaziano, J., Watts, S., Robison, R., & Plowman, E. K. (2016). Defining swallowing-related quality of life profiles in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *Dysphagia*, *31*(3), 376-382.
6. Waito, A. A., Plowman, E. K., Barbon, C. E., Peladeau-Pigeon, M., Tabor-Gray, L., Magennis, K., ... & Steele, C. M. (2020). A cross-sectional, quantitative videofluoroscopic analysis of swallowing physiology and function in individuals with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, *63*(4), 948-962.
7. Young, C. A., Ellis, C., Johnson, J., Sathasivam, S., & Pih, N. (2011). Treatment for sialorrhea (excessive saliva) in people with motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5).

8. Audag, N., Goubau, C., Toussaint, M., & Reychler, G. (2019). Screening and evaluation tools of dysphagia in adults with neuromuscular diseases: a systematic review. *Therapeutic advances in chronic disease*, 10, 2040622318821622.

CAPÍTULO 12.

ATENCIÓN DE ENFERMERÍA-GESTIÓN CASOS

Yolanda Morán Benito¹. Pilar Carbajo Gullón¹.
Teresa Pérez Manrique².

¹Enfermería Unidad ELA. ²Enfermería Cuidados Paliativos.

La gestión de casos es un modelo de atención que apareció durante los años 60-70 en Estados Unidos, inicialmente utilizado en el ámbito de la Salud Mental.

Posteriormente fue dirigido a la atención de personas con situaciones de salud de alto riesgo y coste, con el objetivo de mejorar la eficiencia y disminuir la variabilidad (manejo de cuidados o Care Management).

Nació con la idea de ofrecer un entorno centrado en la persona y no en la enfermedad, promoviendo la autonomía como pilar para la recuperación funcional y reincorporación a la comunidad, garantizar el máximo bienestar y minimizar el sufrimiento de pacientes y familiares, fomentando la toma de decisiones compartidas entre profesionales y pacientes, y asegurando la continuidad de la atención¹⁻².

“Es el instrumento empleado para realizar la interacción mutua entre el gestor, el cliente y la familia para identificar los objetivos de salud, las energías y limitaciones del cliente y los recursos disponibles para conseguir el estado óptimo de salud”

Basado en la definición de Lynda Carpenito.

En el caso de la ELA y debido a la gravedad de la enfermedad, al sufrimiento que conlleva a paciente y familiares, a la limitada esperanza de vida y a sus numerosas complicaciones es recomendable la atención en

Unidades multidisciplinares formadas por profesionales con gran capacidad de respuesta, ágiles, coordinados entre sí, accesibles y con alto grado de comunicación entre ellos³.

En marzo de 2006 la Comunidad de Madrid creó 5 unidades de ELA, incluyendo entre sus integrantes la figura de la enfermera gestora de casos (EGC).

La EGC es el referente en el seguimiento de los casos, tanto para los profesionales de la Unidad Multidisciplinar como para los pacientes, mantiene en contacto a los especialistas encargados del seguimiento y gestiona las interconsultas reagrupando las citas para optimizar los desplazamientos. Facilita la coordinación entre los profesionales de los distintos niveles y sectores, potenciando una respuesta única y más eficiente para la atención integral a la salud de pacientes y cuidadores⁴. Ofrece un entorno centrado en la persona y no en la enfermedad, garantiza el máximo bienestar y minimiza el sufrimiento de pacientes y familiares, fomenta la toma de decisiones compartidas entre profesionales y pacientes, y asegura la continuidad de la atención, aportando tranquilidad y seguridad al paciente en un momento de mucha ansiedad e incertidumbre⁵.

La EGC es la persona de referencia que tiene el paciente desde el diagnóstico hasta el proceso final de la enfermedad.

FUNCIONES DE LA EGC

- Identificar necesidades y demandas que van apareciendo durante el proceso y anticiparse a ellos
- Desarrollar actuaciones pertinentes y coordinar cuidados con el Equipo Multidisciplinar
- Coordinar consultas con los especialistas implicados en el manejo de la enfermedad.

- Agendar las citas de los pacientes adaptándolas a sus circunstancias y preferencias, a ser posible agrupándolas en el mismo día para evitar desplazamientos teniendo en cuenta su complejidad, deterioro funcional y distancia y evitando en la medida de lo posible los tiempos de espera entre consultas
- Realizar los procedimientos de enfermería que demanden los pacientes sin rigideces de horarios o citas
- Favorecer al paciente y familia participar en procesos asistenciales, adiestrándolos en los cuidados al cuidador formal/informal y evaluando su aprendizaje; disfagia, gastrostomías, cambios posturales, higiene, alimentación, transferencias...
- Garantizar la atención de los cuidados en la atención sanitaria, evitando la duplicidad de las intervenciones y facilitando la transición entre los distintos niveles asistenciales, en ámbito domiciliario y hospitalario.
- Seguimiento proactivo estructurado teniendo como recursos el teléfono de consulta, correo corporativo y consulta presencial programada y a demanda.
- Facilitar el acceso a ayudas técnicas.
- Optimización de recursos materiales y humanos ¹⁻⁴

LA GESTIÓN DE CASOS APLICADA A LOS CUIDADOS

La consulta de enfermería de la EGC es una línea abierta para que el paciente pueda, a demanda o de manera concertada, ser atendido de forma presencial o desde su domicilio, para consultar cualquier problema o duda sin necesidad de desplazarse al centro sanitario. Estas consultas a menudo evitan visitas innecesarias a Urgencias.

Cada paciente tendrá asignada una enfermera que será la referente de atención y cuidados, procurando un entorno donde se preserve la

intimidad y el confort suyo y de su familia, estableciendo una relación de confianza y una comunicación efectiva⁵.

VALORACIÓN DE ENFERMERÍA

El objetivo de la atención de enfermería es identificar qué tipo de necesidades tiene el paciente y su familia para poder planificar las intervenciones que contribuyan a su adaptación a la nueva situación de salud. Para ello habrá que valorar los distintos requisitos de autocuidado de la persona, identificar los diagnósticos de enfermería (DE) más frecuentes y establecer un plan de cuidados que se aplicarán desde la primera consulta y se irán revisando periódicamente con el paciente y su familia, para mejorar su calidad de vida. Para garantizar esa continuidad de cuidados se tiene como base los Patrones Funcionales de Marjory Gordon y las Necesidades Básicas de Virginia Henderson.

CONSULTA DE ENFERMERÍA

El primer contacto del paciente y/o familia con la Unidad Multidisciplinar es a través de la EGC, en la mayoría de casos telefónico.

El paciente solicita ser atendido en la Unidad y la EGC proporciona la información necesaria para realizar el trámite. En otras ocasiones contactan con la EGC para resolver dudas tras ser diagnosticados, información sobre ensayos clínicos... Durante esas conversaciones, la EGC ya comienza a establecer un vínculo y recoge información sobre el paciente, sus necesidades, su red de apoyo familiar, recursos y problemas sociales.

Una vez resueltas las dudas y realizados los trámites oportunos el paciente acude a la Unidad y tiene lugar la consulta presencial donde se realiza una valoración integral que incluye antecedentes, hábitos tóxicos, vacunación, valoración nutricional, actividad-ejercicio, respiración, eliminación y descanso, comunicación, relaciones personales, problemas

sociales, situación laboral, etc., donde los protagonistas son el paciente y sus acompañantes (familia, amigos y cuidadores).

Tanto en la primera consulta como en las sucesivas se prestará especial atención al patrón nutricional metabólico, realizando una valoración nutricional y facilitando las recomendaciones necesarias para asegurar una ingesta alimentaria adecuada y segura a la vez que se valora constantemente la evolución ponderal y la aparición de síntomas que comprometan su estado. En este tipo de pacientes es muy frecuente la pérdida de peso y la disfagia, por lo que se recomendará una dieta hiperproteica/hipercalórica (HP/HC), rica en antioxidantes y se irán modificando texturas tanto de sólidos como de líquidos conforme la disfagia vaya progresando. En ese momento es importante ofrecer al paciente información sobre la colocación de sonda de gastrostomía, se aclara información con paciente y familia antes de la colocación, organización de ingreso en coordinación con enfermería de hospital (en nuestra unidad el ingreso se realiza programado en la unidad de cuidados paliativos para colocación de sonda de gastrostomía percutánea por Servicio de Radiología Vasculár), realización de preoperatorio y posteriormente, un vez colocada ofreciendo acompañamiento y cuidados, y coordinándolos con la enfermera de Cuidados Paliativos y el resto del equipo.

Es importante trabajar con el paciente y cuidadores la continuidad de actividad física, adaptándola a las diferentes etapas de la enfermedad, procurando la mayor independencia posible y aceptando ayuda y movilizaciones pasivas a medida que la enfermedad avanza. Esta disminución de movilidad, acompañada de la pérdida muscular hace que el paciente sufra frecuentemente estreñimiento, por lo que se abordará cómo prevenirlo y combatirlo.

En la consulta de enfermería se procede a realizar todas las técnicas instrumentales que precisa el paciente; curas locales, inyectables, analíticas,

vacunas, etc., intentando evitar desplazamientos innecesarios a Urgencias o Centros de Atención Primaria. Se le proporciona información sobre la Ley de Dependencia, valoración del grado de Discapacidad, prestación por Incapacidad Laboral y se derivará a la Trabajadora Social para ampliar la información o si su situación lo precisa.

El sentimiento de pérdida es constante; a la falta de movilidad se le suma la disfagia, la dificultad respiratoria, la dificultad para la comunicación verbal, la labilidad emocional, la sensación de ser una carga para los demás... Conscientes de ello, desde la consulta de enfermería les informamos sobre ayudas técnicas, camas articuladas, grúas, aspirador de secreciones, pulsioxímetro, asistente de tos, BiPAP, etc... en conjunto con el resto de los profesionales de la Unidad y les acompañamos continuamente en un aprendizaje mutuo.

Tabla 13. Taxonomía NANDA

| Los diagnósticos enfermeros más comunes |
|------------------------------------------------|
| Deterioro de la movilidad física |
| Deterioro de la deglución |
| Desequilibrio nutricional por defecto |
| Riesgo de desequilibrio de volumen de líquidos |
| Deterioro de la comunicación verbal |
| Riesgo de aspiración |
| Limpieza ineficaz de las vías aéreas |
| Riesgo de deterioro de la integridad cutánea |
| Cansancio del rol cuidador |
| Intolerancia a la actividad |

| |
|-------------------------------------------|
| Manejo inefectivo del régimen terapéutico |
| Afrontamiento familiar comprometido |
| Conocimientos deficientes |
| Riesgo de caídas |
| Duelo anticipado |

Tabla 14. Intervenciones directas al paciente y/o cuidador

| |
|--------------------------------------------|
| Aumentar el afrontamiento |
| Aumentar los sistemas de apoyo |
| Apoyo en la toma de decisiones |
| Educación sanitaria |
| Enseñanza actividad/ejercicio prescrito |
| Enseñanza dieta prescrita |
| Enseñanza: medicamentos prescritos |
| Enseñanza: proceso de enfermedad |
| Precauciones para evitar la aspiración |
| Prevención de caídas |
| Prevención de las úlceras por presión |
| Apoyo al cuidador principal |
| Fomento de la implicación familiar |
| Manejo ambiental: preparación del hogar |
| Guías del sistema sanitario ^{6,7} |

BIBLIOGRAFIA

1. Morales-Asencio JM, Gestión de casos y cronicidad compleja: conceptos, modelos, evidencias e incertidumbres. *Enfermería Clínica*, 2014, vol. 24, no 1, p. 23-34.
2. SÁNCHEZ-MARTÍN, C. Inmaculada. Cronicidad y complejidad: nuevos roles en Enfermería. *Enfermeras de Práctica Avanzada y paciente crónico*. *Enfermería Clínica*, 2014, vol. 24, no 1, p. 79-89.
3. Guía para la Atención de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) en España. Sanidad 2007. Ministerio de Sanidad y Consumo.
4. Manual de la gestión de casos en Andalucía: Enfermeras gestoras de casos en el Hospital. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Sevilla 2007.
5. Diario de Gestión Enfermería Edición 05 febrero 2015.
6. Suñer R. Tratado de Enfermería Neurológica. La persona, la enfermedad y los cuidados. Barcelona: Sociedad Española de Enfermería Neurológica, 2005.
7. VV.AA. NANDA Internacional. Diagnósticos enfermeros. Definiciones y clasificación. 2021-2023, 12ª ed. Elsevier.

CAPÍTULO 13.

TRABAJO SOCIAL EN LA ELA

Cristina Holguín.
Trabajo Social.

Al tratarse la ELA de una enfermedad neurodegenerativa rápidamente progresiva, es fundamental que los pacientes y sus familias, dispongan de la información de todas aquellas gestiones y trámites que pueden realizar para la obtención de recursos o beneficios.

El trabajador social en el ámbito hospitalario según la Cartera de Servicios y registro único de Unidades de Trabajo Social Hospitalario tiene entre sus funciones la atención directa a pacientes y familias (estudio y análisis de las demandas y de las necesidades detectadas, información, orientación y asesoramiento de las posibles alternativas y recursos existentes, gestión y aplicación de los recursos socio-sanitarios, coordinación y derivación a los servicios sociales y otras instituciones, etc).

1. LA IMPORTANCIA DE LAS ASOCIACIONES

Las asociaciones dan visibilidad a la enfermedad, facilitan apoyo a pacientes y familiares y servicios. En concreto en esta enfermedad se encuentra AdEla (C/Emilia, 51-Tfno: 91 311 35 30. <https://adelaweb.org>) que cuenta con los siguientes servicios: psicología, fisioterapia, logopedia, terapia ocupacional, préstamo de ayudas técnicas, SAD, terapias alternativas, ayuda a gestiones (dependencia y grado de discapacidad), acompañamiento voluntarios y formación familiares y cuidadores.

2. INCAPACIDAD PERMANENTE

Grados:

- **Parcial para la profesión habitual:** Ocasiona al trabajador una disminución no inferior al 33% en el rendimiento para dicha profesión.
- **Total para la profesión habitual:** Inhabilita al trabajador para su profesión habitual pero puede dedicarse a otra distinta.
- **Absoluta para todo trabajo:** Inhabilita al trabajador para toda profesión.
- **Gran invalidez:** Cuando el trabajador incapacitado permanente necesita la asistencia de otra persona para los actos más esenciales de la vida.

Cuantía:

Está determinada por la base reguladora y el porcentaje que se aplica según el grado de incapacidad permanente reconocido.

- **Incapacidad permanente parcial,** consiste en una indemnización a tanto alzado (24 mensualidades de la base reguladora que sirvió para el cálculo de la incapacidad temporal).
- **Incapacidad permanente total,** 55% de la base reguladora. Se incrementará un 20% a partir de los 55 años cuando por diversas circunstancias se presuma la dificultad de obtener empleo en actividad distinta a la habitual.
- **Incapacidad permanente absoluta,** 100% de la base reguladora.
- **Gran invalidez,** se obtiene aplicando a la base reguladora el porcentaje correspondiente a la incapacidad permanente total o absoluta, incrementada con un complemento.

3. SERVICIOS O PRESTACIONES SOCIALES PARA PERSONAS MAYORES O CON DISCAPACIDAD

Ayuntamiento de Madrid

SAD (prioridad atención personal y atención doméstica), teleasistencia, centro de día, cama articulada, grúas, comida a domicilio, alguno solamente destinados a personas mayores).

En el caso de otros Ayuntamientos, es necesario consultar en los servicios sociales para saber si disponen de ellos o solamente se pueden obtener con el reconocimiento de la situación de la dependencia.

4. RECONOCIMIENTO DE LA SITUACIÓN DE LA DEPENDENCIA

Requisitos

1. Españoles y personas extranjeras que viven legalmente en España, y lo hayan hecho durante 5 años, 2 de ellos inmediatamente anteriores a la presentación de la solicitud (a excepción de los emigrantes retornados).
2. Residir en la Comunidad de Madrid en la fecha en que presentes la solicitud de reconocimiento de la situación de dependencia.

Grados

- **Dependencia moderada (Grado I):** si necesita apoyo al menos una vez al día para realizar ciertas actividades básicas de la vida cotidiana.
- **Dependencia severa (Grado II):** si necesita ayuda para realizar varias actividades básicas de la vida diaria dos o tres veces al día.
- **Gran dependencia (Grado III):** si necesita ayuda varias veces al día o cuando por su pérdida total de autonomía física, mental, intelectual

o sensorial, necesita el apoyo indispensable y continuo de otra persona o tiene necesidades de apoyo generalizado para su autonomía personal.

Servicios del Catálogo del Sistema para la Autonomía y Atención a la Dependencia en la Comunidad de Madrid

1. Servicios de prevención de las situaciones de dependencia.
2. Servicios de promoción de la autonomía personal (los de habilitación y terapia ocupacional, atención temprana, estimulación cognitiva, promoción, mantenimiento y recuperación de la autonomía funcional, habilitación psicosocial para personas con enfermedad mental o discapacidad intelectual, apoyos personales y cuidados en alojamientos especiales (viviendas tuteladas).
3. Teleasistencia domiciliaria.
4. Servicio de Ayuda a Domicilio, intensivo o no intensivo, en sus dos modalidades: atención personal, tareas domésticas.
5. Servicios de Atención Diurna/Atención Nocturna (centros de atención diurna para personas mayores, centros de atención diurna para menores de sesenta y cinco años, centros de atención diurna de atención especializada, centros de atención nocturna).
6. Servicio de Atención Residencial para personas en situación de dependencia (personas mayores, personas con algún tipo de discapacidad)

Prestaciones Económicas del Sistema para la Autonomía y Atención a la Dependencia en la Comunidad de Madrid

- a) Prestación económica vinculada al servicio. Tendrá como finalidad contribuir a la financiación del coste de un servicio del Sistema para la Autonomía y Atención a la Dependencia en la Comunidad de Madrid, prestado por un centro o entidad privada. El centro o servicio deberá estar debidamente acreditado por la Comunidad de Madrid.
- b) Prestación económica para cuidados en el entorno familiar y apoyo a cuidadores no profesionales. Tiene como finalidad contribuir a los gastos derivados de la atención a la persona en situación de dependencia en su domicilio.
- c) Prestación económica de asistencia personal. A través de esta prestación se contribuye a que el beneficiario pueda contratar una asistencia personal que le facilite el acceso tanto a la educación y al trabajo, así como a una vida más autónoma en el ejercicio de las actividades básicas de la vida diaria.

5. RECONOCIMIENTO GRADO DISCAPACIDAD

Procedimiento para obtener el reconocimiento inicial o solicitar la revisión del grado de discapacidad.

Los solicitantes serán valorados por los equipos multidisciplinares de los Centros Base de atención a personas con discapacidad.

Estos equipos son los encargados de determinar si las personas presentan deficiencias físicas, mentales, intelectuales o sensoriales que, al interactuar con diversas barreras, puedan impedir su participación plena y efectiva en la sociedad, en igualdad de condiciones con los demás.

El reconocimiento de un grado de discapacidad igual o superior al 33% permite ejercer los derechos que las personas con discapacidad tienen reconocidos en todo el territorio español y acceder a distintos beneficios, prestaciones y servicios (prestaciones económicas, beneficios fiscales: reducciones o exenciones en impuestos y tasas, transportes, vivienda, empleo, jubilación anticipada y convenios especiales, salud, ocio y tiempo libre).

El reconocimiento del grado de discapacidad se realiza en los Centros Base.

6. CONCLUSIONES

Según la cartera de servicios de las Unidades de Trabajo Social, el trabajador social es el profesional que realiza el estudio y análisis de las demandas y de las necesidades detectadas, el que facilita al paciente y a su familia información, orientación y asesoramiento de las posibles alternativas y recursos existentes, el que gestiona y aplica los recursos socio-sanitarios, el que tramita y cumplimenta en su caso de la documentación requerida, el que realiza la coordinación y derivación a los servicios sociales y otras instituciones.

Las asociaciones son importantes porque dan visibilidad a la enfermedad, facilitan apoyo a pacientes y familiares y servicios

Entre los servicios y prestaciones a los que puede optar un paciente con ELA se encuentran la incapacidad laboral (atención presencial o telefónica en el INSS con cita previa), reconocimiento de la situación de la dependencia (información en el 012 o presencial con cita previa) y grado de discapacidad que da acceso a una serie de beneficios (prestaciones económicas, fiscales, vivienda, empleo, salud, etc).

En cuanto a los recursos y prestaciones sociales dependerán de cada Ayuntamiento, pudiendo disponer o no y si este fuera el caso, el paciente

debe tener resuelto el reconocimiento de la dependencia y que se les haya asignado el recurso según el orden de prelación. No es posible solicitar recursos en los Servicios Sociales generalmente si se tiene resuelto el reconocimiento de la situación de la dependencia.

Para poder cumplimentar el informe médico, el paciente debe encontrarse en situación basal y no existir previsión de mejoría para los próximos 6 meses.

7. REFERENCIAS

- <https://www.seg-social.es>
- www.madrid.es
- <https://www.comunidad.madrid>

8. LEGISLACIÓN

- Ley 39/2006, de 14 de diciembre, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de Dependencia.
- Decreto 54/2015, de 21 de mayo, por el que se regula el procedimiento para reconocer la situación de dependencia y el derecho a las prestaciones del sistema para la autonomía y atención a la dependencia en la Comunidad de Madrid.

CAPÍTULO 14.

CUIDADOS PALIATIVOS EN PACIENTES CON ELA AVANZADA.

Alberto Alonso Babarro. María Varela Cerdeira.
Unidad de Cuidados Paliativos.

Los cuidados paliativos nacen como una herramienta útil para conseguir que el final de la vida de los pacientes con enfermedades crónicas avanzadas obtenga el máximo bienestar posible y que los familiares y allegados puedan recibir el apoyo que precisan. La OMS ha definido los cuidados paliativos como: “enfoque que mejora la calidad de vida de pacientes y familias que se enfrentan a los problemas asociados con enfermedades amenazantes para la vida, a través de la prevención y alivio del sufrimiento por medio de la identificación temprana e impecable evaluación y tratamiento del dolor y otros problemas, físicos, psicológicos y espirituales”.

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa rápidamente progresiva con enormes necesidades de cuidados paliativos prácticamente desde el momento del diagnóstico¹. Los clínicos y pacientes precisan de modelos pronósticos establecidos para poder elaborar una adecuada planificación anticipada de cuidados de acuerdo con los valores de los enfermos. No todos los pacientes se van a beneficiar de procedimientos terapéuticos invasivos (fundamentalmente gastrostomía, ventilación mecánica no invasiva y ventilación mecánica invasiva) y la discusión sobre su utilidad en un determinado paciente debe ser uno de los principales objetivos clínicos. La atención a los múltiples síntomas que presentan los enfermos, especialmente a medida que progresa la enfermedad, debe realizarse de forma sistemática y con protocolos establecidos que permitan afrontar con el mayor porcentaje de éxito posible el tratamiento de cada uno de ellos. La sobrecarga familiar y las necesidades sociales de

los pacientes precisan igualmente de un enfoque interdisciplinar que permita optimizar los recursos sociales e integrar a los familiares/apoyos del paciente en los objetivos de tratamiento. Por último, en la etapa final de la enfermedad, se debe integrar la atención domiciliaria para poder dar continuidad al tratamiento de estos pacientes y facilitar que los pacientes pueden fallecer en el lugar elegido con las mejores condiciones posibles. El cumplimiento de estas recomendaciones se realiza mejor cuando los profesionales específicos de cuidados paliativos están integrados en el equipo asistencial².

Todas las guías de tratamiento de ELA hablan de ese enfoque multidisciplinar de la atención y, específicamente, de la inclusión de especialistas en cuidados paliativos en el equipo asistencial^{3,4}. En España hay ya un importante desarrollo de los Cuidados Paliativos y entre los pacientes que se considera imprescindible su seguimiento están los enfermos de ELA avanzada⁵

La valoración multidisciplinar ha demostrado una mejor calidad de vida de los pacientes, y aunque se destaca la importancia del papel de los cuidados paliativos, está poco claro el cómo y cuándo iniciar seguimiento^{3,4}. Los profesionales de cuidados paliativos con su perspectiva, pueden mejorar el manejo de síntomas complejos, facilitar la planificación anticipada de decisiones que incluye explorar los valores, preferencias del paciente, así como discutir los objetivos de la atención⁶.

1. VALORACIÓN INTEGRAL: UNA HERRAMIENTA FUNDAMENTAL ANTES DE TOMAR DECISIONES

David Callahan, en una editorial publicada en *The New England Journal of Medicine*⁷ reflexiona sobre el peligroso poder del “imperativo tecnológico” en el cuidado de pacientes al final de la vida y propone redefinir los objetivos del progreso médico. La principal razón por la que los pacientes

con insuficiencias orgánicas y enfermedades neurodegenerativas al final de la vida no se incluyan en los programas de cuidados paliativos es la dificultad para predecir la supervivencia⁸. En este contexto, Alonso y cols abogan por que no exista una “parálisis” basada en la dificultad de establecer un pronóstico a la hora de atender a enfermos no oncológicos, pues la intervención de los equipos de cuidados paliativos puede variar desde una actuación puntual ante complicaciones y toma de decisiones difíciles hasta intervenciones más prolongadas en situaciones en las que el paciente empeora y requiere una asistencia paliativa más compleja^{9,10}

La sistematización de la valoración inicial y continuada debe abarcar una adecuada acogida y presentación, y la realización de una valoración integral que incluya la valoración clínica, la valoración específica de la sintomatología, una descripción de la situación funcional y cognitiva, la situación sociofamiliar donde se identifique al cuidador principal y cobertura social disponible, y un apartado para explorar conocimiento de la situación diagnóstica y pronóstica y una planificación anticipada de decisiones. El objetivo es detectar las necesidades físicas, psicológicas, espirituales y sociales del paciente y familia, para asegurar la atención de estas.

La *valoración sintomática* debe sistematizarse con un instrumento multidimensional. El Edmonton Symptom Assessment System (ESAS)¹¹ es un instrumento sencillo y de fácil realización que incluye un listado de síntomas evaluados mediante escalas numéricas del 1 al 10 (dolor, ansiedad, somnolencia, apetito, bienestar, disnea, insomnio, astenia, náuseas y depresión) en un momento determinado. Se le solicita al paciente que indique el número que mejor refleja la intensidad de cada síntoma. Si el paciente no pudiera reflejarlo correctamente se le preguntará por cada síntoma y que lo califique como nada, leve, moderado, severo o muy severo asignándose para cada una de estas respuestas la puntuación de: 0 = nada, 2 = leve, 5 = moderado, 7 = severo y 10 = muy severo. Los síntomas específicos de la enfermedad (sialorrea, fasciculaciones, calambres, debilidad

muscular, labilidad emocional, disfagia) se evaluarán mediante una escala numérica similar.

El ESAS se ha adaptado en otras enfermedades como la insuficiencia renal crónica¹². Se deben añadir los síntomas especialmente frecuentes en pacientes de ELA como calambres, espasticidad, sialorrea, disartria, disfagia, fasciculaciones, así como la evaluación de la percepción de calidad de vida. El concepto de esta última es amplio y abarca la salud física y mental, el nivel de independencia, las relaciones sociales y la interacción con el entorno. La ELA produce una gran carga de dependencia y discapacidad que se traduce en la necesidad de asistencia, por lo que la figura del cuidador es trascendental^{13,14}. En consecuencia, es importante explorar las necesidades del cuidador principal.

La *valoración funcional* debe incluir ,aparte de las escalas específicas de la ELA, el ALSFRS-r¹⁵ y la subescala bulbar Norris¹⁶, que valoran grado de afectación bulbar, psicomotricidad fina y gruesa, así como la situación clínica a nivel respiratorio, un índice funcional geriátrico (Índice de Barthel¹⁷) y un índice paliativo como la Palliative Performance Scale¹⁸ (PPS) que tiene en cuenta la ingesta, nivel de conciencia, la capacidad de autocuidado, deambulación y actividad desarrollada con la enfermedad. El cribaje de deterioro cognitivo se debe realizar con los test de Pfeiffer y Minimental y anamnesis preguntando sobre alteraciones del comportamiento o cognitivas. Si existe sospecha de deterioro cognitivo se debe completar la valoración con algún instrumento específico ya comentado en el capítulo de valoración neuropsicológica.

La valoración sociofamiliar debe incluir la identificación del cuidador principal, situación laboral del paciente y cuidador, si reciben ayuda formal o informal, así como si se ha realizado valoración de dependencia y discapacidad

En la ELA son predecibles las complicaciones que pueden aparecer en el curso de la enfermedad o en las etapas avanzadas. Valorar anticipadamente con paciente y familiares las distintas opciones de tratamientos en el curso de la enfermedad puede mejorar la calidad sobre decisiones de tratamiento al final de la vida¹⁹⁻²⁰.

La Unidad Multidisciplinar Carlos III/La Paz ha integrado desde 2015 un profesional de cuidados paliativos. Los criterios de inicio de seguimiento por cuidados paliativos, consensuados por el equipo se reflejan en la tabla 1.

Tabla 1: Criterios derivación a consulta de Cuidados Paliativos

| Criterios derivación a consulta Cuidados Paliativos |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> - Deterioro rápido en la escala ALSFRS-r - Insuficiencia respiratoria. VMNI. VMIV - Disfagia - Alta carga sintomática - Fragilidad social - Planificación anticipada de decisiones |

VMNIV: Ventilación mecánica no invasiva VMIV: Ventilación mecánica invasiva

Un adecuado conocimiento de la fase avanzada de los enfermos con esclerosis lateral amiotrófica es crucial para poder mejorar el cuidado de los pacientes con esta enfermedad. Este conocimiento nos permitiría ayudar a los profesionales sanitarios, pacientes y sus familiares a tener expectativas realistas sobre cómo afrontar las necesidades a medida que la enfermedad progresa y facilitaría conseguir para estos pacientes una “muerte en paz”.

2. TOMA DE DECISIONES. PLANIFICACIÓN ANTICIPADA DE DECISIONES

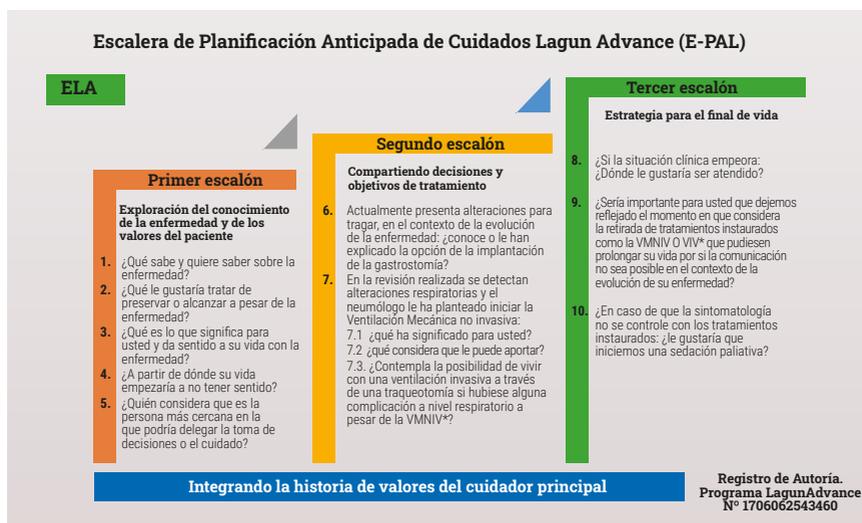
La planificación anticipada de decisiones (PDA) se define como *la capacidad de permitir a las personas atendidas definir objetivos y preferencias sobre tratamientos y atención futuros, discutir esos objetivos y preferencias con los familiares y los profesionales responsables de la atención, y registrar y revisar esas preferencias cuando proceda*²¹. A pesar de la importancia de la planificación anticipada, pocos estudios reflejan que factores influyen en la toma de decisiones y metodología a seguir^{22,23}.

En este contexto, nuestro grupo de trabajo, enmarcado en una línea de investigación sobre planificación anticipada de cuidados en enfermedad avanzada, ha establecido una metodología basada en una escalera de actuación, que puede orientar a cómo enfocar la planificación con paciente y familia²⁴. Incluye un primer paso de información adecuada a las necesidades del paciente e identificar valores; un segundo paso que trata de identificar los riesgos y beneficios de cada acción concreta; y un tercer paso en el que se debería optar por la decisión que mejor se ajuste al proyecto de vida del paciente (Figura 1). Las cuestiones para plantear incluyen la alimentación enteral por gastrostomía e hidratación, el uso de ventilación no invasiva e invasiva, la selección de equipo para asistencia en la movilidad, los instrumentos de ayuda a la comunicación y la transición a cuidados paliativos.

El beneficio de una adecuada nutrición en los pacientes con ELA es un hecho contrastado y recomendado en las guías clínicas publicadas²⁵. Otra cuestión es valorar la influencia de la gastrostomía en la supervivencia. Se ha demostrado que la gastrostomía ayuda a una ingesta nutricional adecuada y estabilización del peso, pero los resultados son dispares en cuanto a supervivencia y calidad de vida debido a la dificultad de realizar estudios con resultados consistentes. Por otro lado, la colocación de la gastrostomía en etapas avanzadas de la enfermedad puede empeorar el curso de esta. Se

recomienda colocarla con una CVF >50% y tolerancia al decúbito para que la técnica se lleve a cabo con seguridad.

Figura 1: Escalera de Planificación Anticipada De Cuidados LagunAdvance (E-PAL) en Esclerosis Lateral Amiotrófica



*VMNIV: Ventilación mecánica no invasiva y VIV: Ventilación invasiva

La eficacia de la ventilación mecánica invasiva y no invasiva respecto a supervivencia y calidad de vida en pacientes con ELA se analizó en una revisión Cochrane²⁶; los autores concluyen que los pacientes que toleran la ventilación no invasiva mejoran la supervivencia y calidad de vida, excepto en pacientes con afectación bulbar severa.

La ventilación invasiva en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica es un tema complejo con implicaciones en la práctica clínica desde el punto de vista ético y dimensiones económicas²⁷⁻²⁸. En cualquier decisión de soporte vital deben definirse los criterios de retirada, en el momento en que la prolongación de la vida no sea aceptable para el paciente; la pérdida de la capacidad para comunicarse suele ser el criterio más descrito por los pacientes.

3. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Los síntomas más frecuentes en la fase avanzada de la enfermedad son la disnea, sialorrea, ansiedad, insomnio y astenia²⁹.

La *disnea, ansiedad e insomnio* están muy relacionados entre sí. Debemos revisar las causas de disnea, indicación y tolerancia de ventilación mecánica no invasiva, así como ajustar el tratamiento farmacológico y no farmacológico.

Una herramienta fundamental para manejar el *mal manejo de secreciones* es el asistente de tos. Sin embargo, los pacientes con ELA Bulbar avanzada en ocasiones no lo toleran. Los fármacos fluidificantes y cambios posturales pueden ayudar. Si sospechamos episodios de *laringoespasmo* se puede iniciar un tratamiento empírico con ciclo corto de corticoides.

La *astenia* es un síntoma frecuente, relacionado con problemas respiratorios, malnutrición, medicación o alteraciones del ánimo entre otras causas. El manejo no farmacológico con ejercicio, entrenamiento musculatura inspiratoria, estimulación transcraneal magnética repetitiva ha mostrado su utilidad. El tratamiento farmacológico con psicoestimulantes³⁰ (Modafinilo, Metilfenidato) puede aportar beneficio.

La prevalencia del *dolor* presenta un amplio rango de prevalencia en los diferentes estudios³¹⁻³², un 15-85%, probablemente debido a diferentes instrumentos de medición y diferencias en los diseños de los estudios. El tipo de dolor más frecuente es el dolor nociceptivo relacionado con la inmovilidad, calambres, espasticidad, úlceras por presión y contracturas³³.

La *sialorrea* aparece sobre todo en pacientes con disfagia. Según la intensidad y frecuencia se iniciaría tratamiento farmacológico con anticolinérgicos como primer escalón; si éste falla, se debería tratar con toxina botulínica en glándulas submaxilares y parótidas y como tercer escalón se puede valorar radioterapia sobre parótidas³⁴.

Los *cambios cognitivos y del comportamiento* son intrínsecos en algunas formas de ELA. En un 5-15% la ELA se asocia a Demencia Frontotemporal, y hasta en un 50 % se produce deterioro cognitivo con un espectro variable que pueden incluir alteraciones del comportamiento, disfunción ejecutiva y alteraciones de memoria y de funciones visoespaciales. La apatía y pérdida de empatía es la alteración del comportamiento más frecuente, afectando al 10% de los pacientes con ELA. La fluencia del lenguaje, funciones ejecutivas y sociales son los dominios más afectados. Reconocer el deterioro cognitivo y alteraciones del comportamiento es imprescindible, para adecuar las recomendaciones terapéuticas y discutir de forma temprana preferencias del paciente³⁵⁻³⁶.

En la tabla 2 se refleja la principal sintomatología al final de la vida y las principales recomendaciones terapéuticas.

Tabla 2: Sedación en Esclerosis Lateral Amiotrófica

| | FÁRMACO VÍA | DOSIS INDUCCIÓN | DOSIS TOTAL |
|-------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Sedación paliativa síntomas refractarios | Benzodiazepinas: Midazolam IV/SC | Si naive benzodiazepinas: Midazolam 2,5-5 mg sc/1,5-3 mg IV, repetir cada 5 min(sc) o 5 min (IV) hasta conseguir nivel sedación escala de RASS -4-5 Consumo previo benzodiazepinas: | Dosis inducción x6 ICSC 15-30 mg/24 h |
| | | Midazolam 5-10 mg SC /2,5-5 mg IV | ICSC 30-60 MG/24 h |
| | Neurolépticos: Levopromacina IV/SC | 12,5-25 mg SC/IV repetir a los 15 minutos | ICSC/ICIV 50-100 mg/24 h Dosis inducción cada 6-8 horas |
| | Anestésicos: Propofol IV | 0,5-1 mg/kg/h, incrementar 0,25-0,5 mg/kg/h cada 5 minutos | Infusion continua IV Ajustar según rescates |

| | | | |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Sedación previa retirada de terapia de soporte vital respiratorio | Opioides | <u>Naive opioides y benzodiacepinas:</u> Midazolam 5 mg sc+Morfina 5 mg sc | Dosis inducción x6 cada 24 horas |
| | Benzodiacepinas | Repetir a los 5 minutos | |
| | Midazolam | Midazolam 2,5 mg + Morfina 2,5 mg IV | |
| | | Hasta conseguir nivel sedación RASS -5 | |
| | | <u>Consumo previo benzodisepinas/opioides:</u> Midazolam 10 mg sc+ Morfina 10 mg sc | |
| | | Morfina 5 mg IV + Midazolam 10 mg IV | |
| | | Hasta conseguir nivel sedación RASS -5 | |
| | Anestésicos | | |
| | Propofol | 0,5-1 mg/kg/h, incrementar 0,25-0,5 mg/kg/h cada 5 minutos | |

IV: Intravenoso SC: Subcutánea ICSC/ICIV: infusión continua subcutánea/intravenosa

RASS: Escala de sedación agitación de Richmond

4. ATENCIÓN EN ÚLTIMOS DÍAS. LUGAR DE FALLECIMIENTO

Los escasos estudios existentes sobre la atención al final de la vida en pacientes con ELA han introducido abundantes ideas erróneas como la creencia de que la mayor parte de los pacientes fallecen, de forma plácida, fundamentalmente durante el sueño³⁷. Otros trabajos, incluidos los de nuestro grupo de investigación, ponen de manifiesto las complicaciones existentes en la fase última de la enfermedad y las importantes necesidades de los pacientes en esta fase³⁸⁻⁴¹. La sedación paliativa como herramienta terapéutica puede ser planteada en la planificación anticipada de decisiones en pacientes que rechazan ventilación mecánica invasiva o no invasiva en contexto de disnea refractaria^{42,43}.

La sedación paliativa es la disminución deliberada del nivel de conciencia del enfermo mediante la administración de los fármacos apropiados con el objeto de evitar un sufrimiento causado por sintomatología refractaria. En la esclerosis lateral amiotrófica se plantea en dos escenarios: sintomatología refractaria o previa a la retirada de soporte vital respiratorio⁴⁴ (tabla 3).

Tabla 3: síntomas más frecuentes en la ELA en fase avanzada

| SÍNTOMAS | TRATAMIENTO | OBSERVACIONES |
|----------------|----------------------------|------------------------------------------------|
| Astenia | Modafinilo 100-300 mg/24h | No financiado |
| | Metilfenidato 5-20 mg/24 h | |
| | Revisar fármacos | Valorar desprescripción: Riluzol, estatinas |
| Dolor | Ejercicio | |
| | Tratamiento espasticidad | |
| | Escalera analgésica | |

El procedimiento de sedación paliativa requiere unas garantías éticas⁴³:

- la existencia de sintomatología refractaria
- el consentimiento implícito y/o explícito del paciente
- la toma de decisiones compartida con el equipo
- adecuación de tratamientos
- registro en historia clínica.

El porcentaje de fallecimiento en domicilio en estudios poblacionales oscila entre 45-53,5%^{45,46}, siendo más amplio el rango en estudios específicos 52-81%⁴⁷. En un estudio poblacional realizado en España sobre lugar de fallecimiento de pacientes con ELA en la Comunidad de Madrid entre 2003-2011 se reflejaba que el 56% habían fallecido en hospital: Los pacientes casados, más jóvenes y con menor nivel socioeconómico tenían más probabilidades de fallecer en el hospital⁴⁸. En un estudio retrospectivo realizado en nuestra Unidad⁴¹, el 83% de los fallecimientos ocurrieron en domicilio y Unidades de Cuidados Paliativos. En nuestro trabajo el tener ayuda informal y no haber ingresado previamente en hospital se relacionaba significativamente con fallecer en domicilio. La causa más frecuente de muerte fue la insuficiencia respiratoria.

RECOMENDACIONES

1. El abordaje integral desde una perspectiva de los cuidados paliativos permite analizar las necesidades físicas, psíquicas, sociales del paciente y cuidadores
2. La planificación anticipada de decisiones es una herramienta básica para la toma de decisiones

3. La integración de un profesional de cuidados paliativos facilita la continuidad asistencial en el ámbito domiciliario y hospitalario del paciente y cuidadores

BIBLIOGRAFÍA

1. Everett EA, Pedowitz E, Maiser S et al. Top Ten Tips Palliative Care Clinicians Should Know About Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Palliat Med.* 2020;23(6):842-847
2. Takahashi K, Murakami F, Komai K et al. Difference in the Care of Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis With and Without Intervention from the Palliative Care Team: Observations from a Center in Japan. *Palliat Med Rep.* 2021 2;2(1):201-206.
3. Motor neurone disease: assessment and management. NICE guideline. [nice.org.uk/guidance/ng42](https://www.nice.org.uk/guidance/ng42), 2016. ISBN: 978-1-4731-1690-0
4. Canadian best practice recommendations for the management of amyotrophic lateral sclerosis. *CMAJ* 2020 16;192:E1453-68.
5. Ministerio de Sanidad y Consumo. Estrategia en Cuidados Paliativos del Sistema Nacional de Salud. Actualización 2010-2014. Ministerio de Sanidad, Política social e igualdad. Madrid 2011
6. Hafer J, Jensen S, Wiedau-Pazos M et al. Assessment of feasibility and utility of universal referral to specialty palliative care in a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis clinic: A cohort study. *Muscle Nerve.* 2021;63(6):818-823.
7. Callahan D. Death and the research imperative. *N Engl J Med* 2000; 342:654-6

8. Alonso A, Gisbert A, Rexach L. Cuidados paliativos en enfermedades no oncológicas. *Med Paliat* 2010;17(3):156-60
9. Alonso Babarro A, Rexach Cano L, Gisbert Aguilar A. Criterios de selección de pacientes con enfermedades no oncológicas en programas y/o servicios de cuidados paliativos. *Med Paliat*.2010;17(3):161-171
10. Neudert C, Oliver D, Wasner M et al. The course of the terminal phase in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2001; 248(7) :612-616
11. Hui D, Bruera E. The Edmonton Symptom Assessment System 25 Years Later: Past, Present, and Future Developments. *J Pain Symptom Manage*. 2017;53(3):630-643.
12. Murtagh FE, Addington-Hall J, Edmonds P et al Symptoms in the month before death for stage 5 chronic kidney disease patients managed without dialysis. *J Pain Symptom Manage*. 2010;40(3):342–52.
13. Hebert RS, Arnold RM, and Schulz R. Improving Well-Being in Caregivers of Terminally Ill Patient. Making the Case for Patient Suffering as a Focus for Intervention Research. *J Pain Symptom Manage*. 2007; 34(5): 539–546.
14. Nolan MT, Kub J, Hughes MT et al. Family health care decision making and self-efficacy with patients with ALS at the end-of-life Palliat Support Care. 2008; 6(3): 273–280
15. Salas T, Rodriguez-Santos F, Esteban J et al. Adaptación Española de la Escala revisada de Valoración Funcional de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALSFRS-R). Madrid. Hospital Carlos III, Hospital 12 de octubre y Facultad de psicología de la Universidad Autónoma de Madrid;2010

16. Sancho J , Servera E, Diaz J et al. Predictors of ineffective cough during a chest infection in patients with stable amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care* 2007;175: 1266-71
17. Javier Cid Ruzafa, Javier Damián-Moreno. Valoración de la discapacidad física: El índice de Barthel. *Rev Esp Salud Publica* 1997;71:127-137
18. Maltoni M, Nanni O, Pirovano M, et al. Successful validation of the Palliative Prognostic Score in terminally ill patients. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:240-7
19. Tumer MR, Hardiman O, Benatar M et al. Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2013;12(3):310-22
20. Wright AA, Zhang B, Ray A et al. Associations between End-of-life Discussions, Patient Mental Health, Medical Care Near Death and Caregiver Bereavement Adjustment. *JAMA* 2008;300(14): 1665-1673.
21. Judith A., Rietjens C, Sudore RL. et al. Definition and recommendations for advance care planning: an international consensus supported by the European Association for Palliative Care. *Lancet Oncol* 2017;18:543-51
22. Murray L, Button PN, White K et al . Advance Care planning in motor neuron disease. A systematic review. *Palliat Support Care* 2016;14:411-432
23. Fahner JC, Beunders AJM, Van der Heide A. et al. Interventions Guiding Advance Care Planning Conversations: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc* 2019 : 20(3):227-248
24. Villavicencio-Chavez C, Alonso-Babarro A, Rocafort J, et al *LagunAdvance* Planification Steps (LAP-S). Advance Care Planning in Patients with advanced disease. Individualizing the approach: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Dementia and Cancer. 10th World Research Congress of the European

- Association for Palliative Care. Bern, Switzerland. *Palliat Med* 2018; 32 (IS):278-9
25. Katzberg HD, Benatar M. Enteral tube feeding for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;19(1). CD004030
 26. Radunivic A, Annane D, Rafiq MK, Mustfa N. Mechanical Ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013;3: CD0044427
 27. Turner MR, Faull C, Mc Dermott CJ et al . Tracheostomy in motor neuron disease. *Practical Neurology* 2019;19:467-475
 28. Heritier Barras AC, Adler D, Lancu Ferfoglia R et al ;CeSLA group. . Is tracheostomy still an option in amyotrophic lateral sclerosis? Reflections of a multidisciplinary work group. *Swiss Med Wkly* 2013;143: w13830
 29. Jackson CE, McVey AL, Rudnicki S, Dimachkie MM, Barohn RJ. Symptom Management and End-of-Life Care in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurol Clin.* 2015;33(4):889-908.
 30. Gibbons C, Pagnini F, Friede T, Young CA. Treatment of fatigue in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1(1):CD011005.
 31. Ng L, Khan F, Young CA, Galea M. Symptomatic treatments for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 ;1(1):CD011776.
 32. Chiò A, Mora G, Lauria G. Pain in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2017;16(2):144-157

33. Characteristics of Pain, Its Impact and Pharmacotherapeutic Management in Patients with ALS. *J Clin Med.* 2021;10(19):4552
34. Banfi P, Ticozzi N, Lax A, Guidugli GA, Nicolini A, Silani V. A review of options for treating sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis. *Respir Care.* 2015;60(3):446-54.
35. Beeldman E, Raaphorst J, Klein Twennaar M et al. The cognitive profile of behavioral variant FTD and its similarities with ALS: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology & Neurosurgery & Psychiatry* 2018;89(9):995-1002
36. Goldstein LH, Abrahams S. Changes in cognition and behaviour in amyotrophic lateral sclerosis:nature of impairment and implications for assessment. *Lancet Neurol* 2013;12:368-80.
37. Neudert C et al. The course of the terminal phase in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2001;248:612-616
38. Oliver DJ, Campbell C, O'Brien T, et al. Medication in the last days of life for motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2010; 11(6) 652-4
39. Spataro R, M Lo Re , T.Piccoli et al . Causes and place of death in Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2010;122(3); 217-33
40. Yang R. Huang R. Elie D Causas y lugares de muerte en pacientes con ELA. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2011;12(3):206-9
41. Varela Cerdeira M, Sanz Peces E, Gainza Miranda D et al . Where and how do Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis(ALS) Die?. P18.24th International Symposium on ALS/MND. Milán, Italy 6-8 December 2013.

42. Rusell JA , Willians MA , Drogan O. Sedation for the imminently dying Survey results from the AAN Ethics Section Neurology 2010; 74(16):1303–1309
43. Jeffrey T. Berger Preemptive Use of Palliative Sedation and Amyotrophic Lateral Sclerosis. J Pain Symptom Manage 2012; 43:802-80
44. Arantzamendi M, Belar A, Payne S et al Clinical Aspects of Palliative Sedation in Prospective Studies. A Systematic Review. J Pain Symptom Manage. 2021;61(4):831-844
45. Mandler RN, Anderson FA Jr, Miller RG, Clawson L, Cudkowicz M, Del Bene M; ALS CARE. Study Group. The ALS patient care Database: insights into end of life care in ALS. Amyotrophic Lateral Scler Other motor Neuron Disord 2001;2:203-8
46. J Escarrabill et al Place of death in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Rev Por Pneumol 2014;20(4):188-193
47. Cheng HWB, Chan OMI, Chan CHR, Chan WH, Fung KS , Wong KY. End-of-life Characteristics and Palliative Care Provision for Patients with motor Neurone Disease. Am J Hosp and Palliat Care. 2018; 35(6): 847-851
48. Dominguez-Berjón MF, Barrel C, Cano-Serral G, et al. Constructing a deprivation index based en census data in large Spanish cities(the MEDEA proyect). Gac Sanit 2008;22:179-87



