

Tratado de  
**Neurología**

# Tratado de **Neurología**

EDITOR:  
**Dr. Julio Pascual Gómez**





A grayscale microscopic image of neural tissue, showing a central structure with radiating fibers, likely a brain section or a specific neural pathway. The image is used as a background for the book cover.

# Tratado de Neurología

**Julio Pascual Gómez**

Área de Neurociencias  
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Título original: Tratado de Neurología

© 2011, Los autores. Todos los derechos reservados

ISBN: 978-84-7989-698-0

Realización: LUZÁN 5, S.A.  
Pasaje de la Virgen de la Alegría, 14  
28027 Madrid  
e-mail: luzan@luzan5.es  
<http://www.luzan5.es>



Los contenidos expresados en cada uno de los capítulos reflejan la opinión de los autores de cada uno de ellos. En ningún caso el Director Científico, la editorial, ni el patrocinador de la obra han de compartir necesariamente el contenido de cada uno de los capítulos, debiéndose remitir el lector a la bibliografía original o a los autores de cada capítulo para el supuesto de precisar información adicional sobre lo publicado.

Los titulares del copyright se oponen expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal).

*A la memoria de  
Erik Clavería, que hizo  
que me enamorara  
de la Neurología*



<b>1. Genética de las enfermedades neurológicas</b> .....	<b>13</b>
C. Espinós Armero, J. Hoenicka Blanco y F. Palau Martínez	
<b>2. Neuroimagen en neurología</b> .....	<b>43</b>
A. González Mandly, E. Marco de Lucas, E. Sánchez Salmón, M. R. Quirce Pisano J. F. Jiménez Bonilla y J. M. Carril Carril	
<b>3. Principios de neurofisiología</b> .....	<b>83</b>
J. Valls Solé	
<b>4. Migraña y cefalea de tensión</b> .....	<b>107</b>
J. Pascual Gómez, A. Oterino Durán, V. Mateos Marcos y J. M. Laínez Andrés	
<b>5. Cefaleas trigeminoautonómicas y otras cefaleas primarias. Cefaleas secundarias. Neuralgias craneofaciales</b> .....	<b>137</b>
M. L. Cuadrado Pérez, V. Mateos Marcos y J. A. Pareja Grande	
<b>6. Epilepsia</b> .....	<b>193</b>
A. Gil-Nagel Rein, R. Toledano Delgado e I. García Morales	
<b>7. Ictus aterotrombótico</b> .....	<b>239</b>
M. Blanco González, R. Leira Muiño y J. Castillo Sánchez	
<b>8. Ictus lacunar</b> .....	<b>267</b>
M. Rodríguez-Yáñez, R. Leira Muiño y J. Castillo Sánchez	
<b>9. Ictus embólico</b> .....	<b>281</b>
J. Álvarez Sabín, E. Santamarina Pérez y M. Ribó Jacobi	
<b>10. Ictus hemorrágico</b> .....	<b>311</b>
J. J. Duarte Martín, R. de la Fuente Blanco, L. López Mesonero y J. C. Gómez-Sánchez	
<b>11. Ictus de otra etiología</b> .....	<b>343</b>
J. García García y T. Segura Martín	
<b>12. Enfermedades venosas</b> .....	<b>377</b>
G. Reig Roselló, L. López Manzanares, F. Nombela Merchán y J. Vivancos Mora	
<b>13. Neoplasias cerebrales</b> .....	<b>397</b>
Í. Rojas-Marcos, A. Tortosa Moreno y J. Bruna Escuer	
<b>14. Síndromes neurológicos paraneoplásicos</b> .....	<b>443</b>
L. Bataller Alberola y F. Graus Ribas	
<b>15. Meningitis agudas, empiema y absceso cerebral</b> .....	<b>463</b>
J. C. García-Moncó, L. Ruiz Álvarez y A. Martínez Arroyo	
<b>16. Meningitis crónicas</b> .....	<b>479</b>
L. Morlán Gracia, A. Pinel González y E. Escolar Escamilla	
<b>17. Encefalitis y meningitis vírales</b> .....	<b>511</b>
J. M. Terrero Rodríguez, M. Arias Rodríguez y G. Morís de la Tassa	
<b>18. Enfermedades por priones</b> .....	<b>531</b>
J. M. Losada Domingo y J. J. Zarranz Imirizaldu	
<b>19. Complicaciones neurológicas del virus de la inmunodeficiencia humana</b> .....	<b>553</b>
Í. Corral Corral y C. Quereda Rodríguez-Navarro	

<b>20. Esclerosis múltiple</b> .....	<b>583</b>
J. Río Izquierdo, M. Comabella López, M. Tintoré Subirana y X. Montalbán Gairín	
<b>21. Enfermedades de la médula espinal</b> .....	<b>611</b>
J. Benito-León, M. Díaz-Sánchez y P. Calleja Castaño	
<b>22. Síndromes neurocutáneos</b> .....	<b>639</b>
I. Pascual-Castroviejo	
<b>23. Síndromes hipocinéticos</b> .....	<b>677</b>
C. Villa Bonomo y J. Kulisevsky Bojarsky	
<b>24. Síndromes hipercinéticos</b> .....	<b>709</b>
M. Riverol Fernández y M. R. Luquin Piudo	
<b>25. Temblor</b> .....	<b>733</b>
F. Valldeoriola Serra, L. Acevedo Rojas y M. Catalán	
<b>26. Distonía</b> .....	<b>761</b>
P. J. García Ruiz-Espiga, J. del Val Fernández y Á. Sesar Ignacio	
<b>27. Ataxias hereditarias</b> .....	<b>787</b>
D. Genis Batlle y V. Volpini Bertrán	
<b>28. Encefalopatías</b> .....	<b>827</b>
M. Arias Gómez y S. Arias Rivas	
<b>29. Demencias degenerativas</b> .....	<b>851</b>
B. Bosch Capdevila, L. Rami González y J. L. Molinuevo Guix	
<b>30. Demencias no degenerativas</b> .....	<b>871</b>
A. Robles Bayón	
<b>31. Neuropatías craneales</b> .....	<b>925</b>
C. Roig Arnall	
<b>32. Polineuropatías</b> .....	<b>949</b>
J. Pardo Fernández, E. Gutiérrez-Rivas y M. Guijarro del Amo	
<b>33. Otras enfermedades de los nervios periféricos</b> .....	<b>987</b>
E. Gutiérrez-Rivas, G. Gutiérrez-Gutiérrez, C. Domínguez-González y J. Pardo Fernández	
<b>34. Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la motoneurona</b> .....	<b>1013</b>
J. S. Mora Pardina	
<b>35. Miopatías adquiridas</b> .....	<b>1049</b>
P. González-Pérez, E. Rivas Infante y J. Bautista Lorite	
<b>36. Otras miopatías</b> .....	<b>1073</b>
J. J. Poza Aldea	
<b>37. Trastornos de la unión neuromuscular</b> .....	<b>1117</b>
J. Díaz-Manera, R. Rojas García e I. Illa Sendra	
<b>38. Enfermedades del ADN mitocondrial</b> .....	<b>1149</b>
A. L. Andreu Periz, J. Arenas Barbero y J. Montoya Villaroya	



**Liliana Acevedo Rojas**

Servicio de Neurología  
Hospital Carlos Van Buren. Universidad de Valparaíso.  
Valparaíso (Chile)  
Unidad de Parkinson y trastornos del movimiento.  
Hospital Clínic. Barcelona

**José Álvarez Sabín**

Unidad Neurovascular. Servicio de Neurología  
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona  
Departamento de Medicina. Universidad Autónoma de  
Barcelona

**Antonio Luis Andreu Periz**

Centro de Investigación Biomédica en Red de  
Enfermedades Raras (CIBERER). Institut de Recerca  
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

**Joaquín Arenas Barbero**

Centro de Investigación Biomédica en Red de  
Enfermedades Raras (CIBERER)  
Centro de Investigación.  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Manuel Arias Gómez**

Servicio de Neurología  
Complejo Hospitalario Universitario.  
Santiago de Compostela

**Susana Arias Rivas**

Servicio de Neurología  
Hospital Clínico de Santiago de Compostela

**Mónica Arias Rodríguez**

Sección de Neurología  
Hospital San Agustín. Avilés

**Luis Bataller Alberola**

Servicio de Neurología  
Hospital Universitario La Fe. Valencia

**Juan Bautista Lorite**

Servicio de Neurología y Neurofisiología  
USP Hospital Sagrado Corazón. Sevilla

**Julián Benito-León**

Servicio de Neurología  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid  
Centro de Investigación Biomédica en Red sobre  
Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED)  
Departamento de Medicina. Facultad de Medicina.  
Universidad Complutense. Madrid

**Miguel Blanco González**

Servicio de Neurología y Unidad de Ictus, Laboratorio de  
Investigación en Neurociencias Clínicas  
Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela

**Beatriz Bosch Capdevila**

Unidad de Alzheimer y Otros Trastornos Cognitivos.  
Servicio de Neurología. Institut Clínic de Neurociències  
Hospital Clínic. Barcelona

**Jordi Bruna Escuer**

Servicio de Neurología  
Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.  
Barcelona

**Patricia Calleja Castaño**

Servicio de Neurología  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid  
Departamento de Medicina. Facultad de Medicina.  
Universidad Complutense. Madrid

**José Manuel Carril Carril**

Servicio de Medicina Nuclear  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

**José Castillo Sánchez**

Servicio de Neurología y Unidad de Ictus. Laboratorio de  
Investigación en Neurociencias Clínicas  
Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela

**Mauro Catalán**

Servicio de Neurología.  
Departamento de Medicina, Cirugía y Ciencia de la Salud.  
Hospital xxxxxxxxxx

**Manuel Comabella López**

Centro de Esclerosis Múltiple de Cataluña (CEM-Cat)  
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

**Iñigo Corral Corral**

Servicio de Neurología  
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

**María Luz Cuadrado Pérez**

Servicio de Neurología.  
Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid  
Departamento de Medicina.  
Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid

**Rebeca de la Fuente Blanco**

Servicio de Neurología.  
Hospital Universitario. Salamanca

**Javier del Val Fernández**

Unidad de Movimientos Anormales  
Fundación Jiménez Díaz. Madrid

**Jordi Díaz Manera**

Unidad de Enfermedades Neuromusculares.  
Servicio de Neurología  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

**María Díaz-Sánchez**

Servicio de Neurología  
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

**Cristina Domínguez-González**

Servicio de Neurología  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Juan José Duarte Martín**

Servicio de Neurología  
Hospital Universitario. Salamanca

**Eduardo Escolar Escamilla**

Sección de Neurología  
Hospital Universitario de Getafe. Getafe (Madrid)

**Carmen Espinós Armero**

Centro de Investigación Biomédica en Red sobre  
Enfermedades Raras (CIBERER). Valencia

**Jorge García García**

Unidad de Ictus. Servicio de Neurología  
Hospital General Universitario. Albacete

**Irene García Morales**

Servicio de Neurología  
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

**Pedro J. García Ruiz-Espiga**

Unidad de Movimientos Anormales. Servicio de Neurología  
Fundación Jiménez Díaz. Madrid

**Juan Carlos García-Moncó**

Servicio de Neurología  
Hospital de Galdácano. Vizcaya

**David Genís Batlle**

Sección de Neurología. Unidad de Enfermedades  
Neurodegenerativas  
Hospital Universitario Doctor Josep Trueta. Girona

**Antonio Gil-Nagel Rein**

Servicio de Neurología  
Hospital Rúber Internacional. Madrid

**José Carlos Gómez-Sánchez**

Equipo de Ictus. Servicio de Neurología  
Hospital Universitario. Salamanca

**Andrés González Mandly**

Sección de Neurorradiología. Departamento de  
Radiodiagnóstico  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

**Paloma González-Pérez**

Department of Neurology University of Massachusetts  
Medical School Worcester. Massachusetts (Estados Unidos)

**Mónica Guijarro del Amo**

Unidad de Patología Neuromuscular  
Servicio de Neurología.  
Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela

**Francesc Graus Ribas**

Servicio de Neurología  
Hospital Clínic. Barcelona

**Gerardo Gutiérrez-Gutiérrez**

Sección de Neurología  
Hospital Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes (Madrid)

**Eduardo Gutiérrez-Rivas**

Unidad de Patología Neuromuscular. Servicio de Neurología  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Janet Hoenicka Blanco**

Instituto de Investigación Sanitaria  
Hospital 12 de Octubre. Madrid  
Centro de Investigación Biomédica en Red para la Salud  
Mental (CIBERSAM). Madrid

**María Isabel Illa Sendra**

Unidad de Enfermedades Neuromusculares.  
Servicio de Neurología  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona  
Universitat Autònoma de Barcelona

**Jaime Kulisevsky Bojarsky**

Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

**José Miguel Laínez Andrés**

Servicio de Neurología  
Hospital Clínico Universitario. Valencia

**Rogelio Leira Muíño**

Servicio de Neurología y Unidad de Ictus. Laboratorio de  
Investigación en Neurociencias Clínicas  
Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela

**Lydia López Manzanares**

Unidad de Ictus. Servicio de Neurología  
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

**Luis López Mesonero**

Servicio de Neurología  
Hospital Universitario. Salamanca

**José María Losada Domingo**

Servicio de Neurología  
Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya)

**María Rosario Luquin Piudo**

Departamento de Neurología y Neurocirugía  
Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

**Enrique Marco de Lucas**

Sección de Neurorradiología.  
Departamento de Radiodiagnóstico  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

**Amaia Martínez Arroyo**

Servicio de Neurología  
Hospital de Galdácano. Vizcaya

**Isabel Martínez Rodríguez**

Servicio de Medicina Nuclear  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

**Valentín Mateos Marcos**

Servicio de Neurología  
Centro Médico de Asturias. Oviedo

**José Luis Molinuevo Guix**

Unidad de Alzheimer y Otros Trastornos Cognitivos.  
Servicio de Neurología. Institut Clínic de Neurociències  
Hospital Clínic. Barcelona

**Xavier Montalbán Gairín**

Centro de Esclerosis Múltiple de Cataluña (CEM-Cat)  
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

**Julio Montoya Villarroya**

Centro de Investigación Biomédica en Red de  
Enfermedades Raras (CIBERER).  
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular  
Universidad de Zaragoza

**Jesús Santos Mora Pardina**

Unidad de Esclerosis Lateral Amiotrófica  
Hospital Carlos III. Madrid

**Germán Morís de la Tassa**

Servicio de Neurología  
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

**Lorenzo Morlán Gracia**

Sección de Neurología  
Hospital Universitario de Getafe. Getafe (Madrid)

**Florentino Nombela Merchán**

Unidad de Ictus. Servicio de Neurología  
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

**Agustín Oterino Durán**

Servicio de Neurología  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

**Francesc Palau Martínez**

Centro de Investigación Biomédica en Red de  
Enfermedades Raras (CIBERER). Valencia  
Instituto de Biomedicina de Valencia. Consejo Superior de  
Investigaciones Científicas (CSIC). Valencia

**Julio Pardo Fernández**

Unidad de Patología Neuromuscular. Servicio de Neurología  
Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela

**Juan Antonio Pareja Grande**

Servicio de Neurología  
Hospital Quirón. Pozuelo de Alarcón (Madrid)  
Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón (Madrid)

**Ignacio Pascual-Castroviejo**

Consulta privada. Madrid

**Julio Pascual Gómez**

Área de Neurociencias  
Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

**Ana Pinel González**

Sección de Neurología  
Hospital Universitario de Getafe. Getafe (Madrid)

**Juan José Poza Aldea**

Servicio de Neurología  
Hospital Donostia. San Sebastián (Guipúzcoa)

**Carmen Quereda Rodríguez-Navarro**

Servicio de Enfermedades Infecciosas  
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

**María Remedios Quirce Pisano**

Servicio de Medicina Nuclear  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

**Lorena Rami González**

Unidad de Alzheimer y Otros Trastornos Cognitivos.  
Servicio de Neurología. Institut Clínic de Neurociències  
Hospital Clínic. Barcelona

**Gemma Reig Roselló**

Unidad de Ictus. Servicio de Neurología  
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

**Marc Ribó Jacobi**

Unidad Neurovascular. Servicio de Neurología  
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

**Jordi Río Izquierdo**

Centro de Esclerosis Múltiple de Cataluña (CEM-Cat)  
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

**Eloy Rivas Infante**

Servicio de Patología  
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

**Mario Riverol Fernández**

Departamento de Neurología y Neurocirugía  
Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

**Alfredo Robles Bayón**

Servicio de Neurología  
Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela

**Manuel Rodríguez-Yáñez**

Servicio de Neurología y Unidad de Ictus. Laboratorio de Investigación en Neurociencias Clínicas  
Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela

**Carles Roig Arnall**

Servicio de Neurología  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

**Ricard Rojas García**

Unidad de Enfermedades Neuromusculares.  
Servicio de Neurología  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

**Íñigo Rojas-Marcos**

Sección de Neurología  
Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

**Lara Ruiz Álvarez**

Servicio de Neurología  
Hospital de Galdácano. Vizcaya

**Elena Sánchez Salmón**

Sección de Neurorradiología.  
Departamento de Radiodiagnóstico  
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

**Estevo Santamarina Pérez**

Unidad Neurovascular. Servicio de Neurología  
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

**Tomás Segura Martín**

Unidad de Ictus. Servicio de Neurología  
Hospital General Universitario. Albacete

**Ángel Sesar Ignacio**

Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología  
Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela

**José María Terrero Rodríguez**

Sección de Neurología  
Hospital San Agustín. Avilés

**Mar Tintoré Subirana**

Centro de Esclerosis Múltiple de Cataluña (CEM-Cat)  
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

**Rafael Toledano Delgado**

Servicio de Neurología  
Hospital Rúber Internacional. Madrid

**Avelina Tortosa Moreno**

Laboratori Quimioresistencia i Cancer IDIBELL. Campus de Ciències de la Salut de Bellvitge. Universitat de Barcelona. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

**Francesc Valldeoriola Serra**

Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología. Institut Clínic de Neurociències  
Hospital Clínic. Barcelona

**Josep Valls Solé**

Servicio de Neurología.  
Hospital Clínic. Barcelona  
Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona  
Especialidad de Neurología. Departamento de Medicina, Universidad de Barcelona. Barcelona

**Carolina Villa Bonomo**

Unidad de Trastornos del Movimiento.  
Servicio de Neurología  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

**José Vivancos Mora**

Unidad de Ictus. Servicio de Neurología  
Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

**Víctor Volpini Bertrán**

Centre de Diagnostic Genètic Molecular (CDGM)- Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL)  
Hospital Duran i Reynais. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

**Juan José Zarranz Imirizaldu**

Servicio de Neurología  
Hospital de Cruces. Baracaldo (Vizcaya)

**E**n el prefacio de la primera edición de este Tratado, ya hace 3 años, expresé mis dudas iniciales sobre si una obra de estas características, tan extensa, era necesaria teniendo en cuenta que ya existen algunos textos similares en lengua inglesa. Los argumentos que esgrimimos entonces y que nos convencieron de que disponer de un Tratado de estas características, no sólo por ser en castellano sino por estar adaptado al tipo de asistencia que llevamos a cabo en nuestro país, era una excelente idea fueron inmediatamente refrendados por la más que positiva aceptación por parte de los neurólogos (y muchos no neurólogos) españoles y latinoamericanos. Prueba de ello es que la primera tirada se agotó inmediatamente y me consta que, debido a la desaparición de la empresa que editó la primera edición, fueron muchos los colegas de España y de fuera de España que vieron frustrado su intento de conseguir un ejemplar. Por ello y porque ya ha transcurrido un periodo prudencial que hacía necesaria la actualización del Tratado, hemos decidido preparar esta segunda edición. Como ya expresamos en la edición anterior, el libro pretende ser un auténtico Tratado de Neurología, en el que el lector encuentre analizados a fondo por reconocidos autores españoles y con bibliografía extensa y actualizada todos los grandes y pequeños síndromes neurológicos. También abordamos en capítulos específicos los extraordinarios avances diagnósticos en nuestra especialidad, en los campos de la neurogenética, neurorradiología y neurofisiología, aspectos que no se suelen incluir en obras similares y que son inseparables de nuestro quehacer diario.

Desde estas líneas quiero dar las gracias a los autores por volver a colaborar en esta nueva versión del Tratado, lo que tiene mucho más valor tras los avatares de la edición anterior. Ninguno de ellos desestimó nuestra invitación. Quería dar las gracias específicamente a la sabia joven que colabora por primera vez en esta edición; la evidente mejoría que exhibe el texto actual demuestra que el relevo generacional en nuestra especialidad está garantizado y en buenas manos. Como todos los lectores podrán comprobar, la calidad de la edición de Luzán es inmejorable, prueba de la profesionalidad de esta editorial, tan cercana desde ya hace bastantes años al mundo neurológico. Por último, mi agradecimiento más profundo y sincero a Almirall. Sin su colaboración, absolutamente desinteresada y en un momento nada fácil para nuestra industria farmacéutica, esta edición (al igual que la anterior) hubiera sido del todo imposible. Pocos ejemplos mejores creo que se puedan poner de una colaboración altruista y con el único objetivo de que los neurólogos de habla castellana dispongamos de un texto propio y de calidad. Ya sólo me queda confiar que esta obra colme sus expectativas como lectores y que éstas nos den energías para enfrentarnos a una nueva edición dentro de unos años.

**Julio Pascual Gómez**



# ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Jesús Santos Mora Pardina

## HISTORIA Y DEFINICIÓN

Charcot describe la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) por primera vez entre 1865 y 1874 como una enfermedad esporádica del adulto resultado de la degeneración progresiva idiopática del sistema neuronal motor, que incluye las motoneuronas superiores en la corteza motora y sus proyecciones corticobulbares y corticoespinales, y las motoneuronas inferiores y sus proyecciones en troncos nerviosos periféricos, con resultado de debilidad y atrofia muscular generalizada, progresiva y rápida, que frecuentemente acaban en la muerte. Charcot la denominó así al encontrar los haces corticoespinales laterales degenerados duros y blanquecinos (esclerosis lateral) en pacientes con gran pérdida de masa muscular (amiotrófica). En los países de la Commonwealth británica, esta afección se empezó a conocer como “enfermedad de motoneurona” después de la descripción dada por Brain y Walton en 1969<sup>1</sup>.

Existen variantes clínicas que afectan inicialmente sólo a la motoneurona superior, o a la inferior, formas hereditarias, variantes plus con afectación de otro sistema neuronal y síndromes secundarios, causados por otras afecciones o asociados a ellas. Todas son también enfermedades de la motoneurona, como lo son las formas hereditarias de afectación de las motoneuronas superior e inferior. Por ello, para mayor claridad,

utilizamos el término “trastornos de la motoneurona” para englobarlas a todas, el de “enfermedad de motoneurona” para referirnos a la ELA clásica y a sus variantes, y el de “síndrome de motoneurona” para indicar los síndromes secundarios a otras enfermedades, según la clasificación clínica de la tabla I. En este capítulo revisamos principalmente la ELA esporádica y familiar y sus variantes.

## ENFERMEDAD DE MOTONEURONA ESPORÁDICA

### Manifestaciones clínicas

La ELA es por su prevalencia, junto con la enfermedad de Alzheimer y la de Parkinson, una de las tres entidades neurodegenerativas principales. Produce la degeneración progresiva y, generalmente, rápida de todo el sistema neuronal motor y, como consecuencia de su denervación, de toda la musculatura esquelética. La afectación ocasional de otros componentes del sistema nervioso ha sido descrita, sobre todo en estudios anatomopatológicos, pero la afectación del sistema motor es lo más importante en relación con los hallazgos clínicos. Los característicos de la ELA son los correspondientes a la pérdida de función de las motoneuronas superior e inferior en los niveles del eje nervioso afectados en cada momento de la enfermedad.

**TABLA I. Clasificación de las enfermedades de la motoneurona**

Enfermedad de motoneurona esporádica

Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

- Variante esclerosis lateral primaria
- Variante atrofia muscular progresiva
- Variante parálisis bulbar progresiva
- Variante parálisis pseudobulbar progresiva
- Variante plus: ELA con demencia frontotemporal
- Amiotrofia focal benigna

Enfermedad de motoneurona hereditaria

ELA familiar

- Gen *SOD1*, formas autosómica dominante y recesiva
- Otros genes: *TDP-43*, *FUS*, *alsina*, *senataxina*, otros *loci*
- Asociadas a demencia frontotemporal

Atrofias musculares espinales

- Infantil, juvenil y del adulto
- Atrofia bulboespinal de Kennedy

Paraplejía espástica hereditaria

Síndromes de motoneurona de causa endógena

De probable origen inmune

- Asociado a enfermedad linfoproliferativa
- Síndrome paraneoplásico
- Neuropatía motora multifocal

Ataxias espinocerebelosa de tipos 2 y 3

Déficit de hexosaminidasa A del adulto

Adrenomielseuropatía del adulto

- Síndrome de Allgrove
- Enfermedad por cuerpos poliglucosanos del adulto

Síndromes de motoneurona de causa exógena

De origen físico

- Neuropatía motora postirradiación

De origen infeccioso viral

- Poliomiелitis
- Síndrome postpoliomiелitis
- Virus del Nilo occidental
- Virus T linfotrópicos humanos
- Virus de la inmunodeficiencia humana

De origen tóxico

- Latirismo y *konzo*
- Intoxicación por marisco

De probable origen tóxico

- ELA de Guam y variantes

Son signos de afectación de la motoneurona superior el aumento de tono o espasticidad; la exaltación de los reflejos de estiramiento muscular o hiperreflexia, que puede llegar al clono; la aparición de reflejos de liberación anómalos, como los de Babinski y Hoffmann, y cierta debilidad expresada como un movimiento lento y esforzado, evidente en el examen de los movimientos alternativos rápidos. El habla también es lenta y esforzada, el reflejo mentoniano está exaltado y hay labilidad emocional.

En cuanto a la motoneurona inferior, son signos de afectación la debilidad, más manifiesta y grave que la de la motoneurona superior, acompañada de la atrofia de los músculos afectados. El habla está distorsionada, como arrastrada, con una lengua débil y atrofiada. Un signo menos definitivo es la presencia de fasciculaciones y calambres musculares, que también pueden darse en situaciones benignas, pero que pueden estar presentes meses o años antes del inicio de la debilidad<sup>2,3</sup>.

Pueden afectarse los dos tipos de neuronas simultáneamente en un mismo territorio (lo más frecuente) o inicialmente una y posteriormente la otra en el mismo territorio (también frecuente) o en otro diferente. Hay evidencia de una fase preclínica en la cual la pérdida de motoneurona es equilibrada por la reinervación colateral de motoneuronas no afectadas. La debilidad y la atrofia aparecen cuando la capacidad de reinervación colateral es superada por la velocidad de pérdida neuronal<sup>2,3</sup>.

La afectación de la segunda motoneurona respeta los núcleos oculomotores y el núcleo sacral de Onuf del control de los esfínteres. Actualmente, en pacientes con supervivencia prolongada gracias a la ventilación asistida invasiva, se llega a observar también la afectación de estas neuronas. En las fases iniciales de la enfermedad pueden aparecer síntomas sensitivos vagos, de distribución imprecisa, que pronto desaparecen. El hallazgo de un déficit sensitivo objetivo cuestiona el diagnóstico, a no ser que se trate de una afección sobreañadida<sup>2,3</sup>.

Déficits cognitivos de tipo frontal ejecutivo y de expresión verbal han sido documentados en hasta el 50% de los pacientes y alrededor del 10% desarrollan demencia frontotemporal (DFT), afección con la que la ELA parece tener solapamiento genético y patogénico<sup>4</sup>.

### Formas iniciales

Las manifestaciones clínicas iniciales pueden clasificarse por el nivel del eje nervioso en el que aparecen: bulbar, cervicobraquial, dorsal y lumbosacro.



Los pacientes con inicio bulbar presentan disartria, primero como dificultad para pronunciar alguna consonante, luego alguna palabra, y en pocos meses arrastran el habla, hasta llegar a la anartria. En la misma época o poco después aparecen signos de disfagia, primero para líquidos y en pocos meses para sólidos y su propia saliva, pudiendo llegar a la afagia. La disfagia puede producir sialorrea, infecciones bucales, caquexia o neumonías por broncoaspiración. Al principio, la exclusión de otras enfermedades potencialmente tratables es importante, como el carcinoma esofágico y laríngeo, y la miastenia grave.

Si la afectación predominante está en la segunda motoneurona, en el tronco cerebral, se observan debilidad, atrofia y fasciculaciones de la lengua, debilidad del paladar y, más tarde, paresia y atrofia facial superior e inferior bilateral, en menos de 1 año. Este cuadro clínico aislado se denomina "parálisis bulbar progresiva". Si la afectación predominante se sitúa en la primera motoneurona, el habla es espástica (descrita a veces como hablar con una patata caliente en la boca) y la disfagia es mucho más pronunciada para los líquidos, que requieren movimientos de deglución rápidos. El reflejo mentoniano exaltado y la presencia de labilidad emocional (risa o llanto incontrolado) confirman el diagnóstico de parálisis pseudobulbar. En la ELA coexisten los dos tipos de parálisis<sup>2,3</sup>.

Este inicio bulbar, con posterior extensión a otros niveles, se observa aproximadamente en el 25% de los pacientes. Se considera de inicio bulbar si la clínica bulbar aparece dentro de los primeros 3 meses del inicio de la enfermedad, y éste se define por la aparición de debilidad o atrofia, no de calambres o fasciculaciones, en cualquier nivel. Desde allí la enfermedad puede extenderse a la musculatura cervical, a la cintura escapular y a los brazos, con peor pronóstico, pues pronto puede afectar a los núcleos espinales del diafragma. Es más habitual en edades avanzadas y es más frecuente en mujeres que en varones. En el pasado, la supervivencia promedio era de unos 18 meses, pero las mejoras actuales en la asistencia y en la prevención de complicaciones, con la gastrostomía precoz y la mejoría nutricional, sobre todo sin broncoaspiraciones, están acercándola a la de inicio espinal. En un subgrupo de pacientes, generalmente mujeres mayores, la enfermedad bulbar pasa a las manos, asciende luego lentamente y más tarde afecta a los pies, siguiendo una evolución como la de la afectación de inicio espinal. La parálisis bulbar progresiva como presentación única es muy rara. Al cabo de pocos años se acaba extendiendo a las extremidades. Los pacientes con afectación pseudobulbar presentan alteraciones cognitivas de tipo frontal más frecuentemente que los de inicio medular<sup>2-5</sup>.

Pacientes con inicio cervicobraquial presentan síntomas en las extremidades superiores, de forma unilateral más que bilateral y distal mucho más frecuente que proximal. Por lo general, la debilidad distal se manifiesta con dificultad para elevar un dedo y luego para usar la pinza, junto con atrofia del primer dorsal interóseo o de las eminencias, en el plazo de semanas o pocos meses. A veces estos sujetos son diagnosticados de síndrome del túnel del carpo o radiculopatía, y algunos son intervenidos quirúrgicamente. La debilidad se extiende al resto de músculos interóseos y extensores de los dedos y de la muñeca, respetando hasta tarde los flexores, signo a veces importante en diagnósticos diferenciales. La debilidad proximal inicial puede manifestarse como una dificultad en tareas asociadas con la abducción del hombro, como lavarse o peinarse. Al extenderse en sentido distal respeta al tríceps hasta tarde, hecho también importante en diagnósticos diferenciales. De nuevo, los signos pueden ser de motoneurona superior o inferior o, en el momento del diagnóstico preciso, de ambas, en cuyo caso el brazo puede estar parético, atrofiado, con fasciculaciones y reflejos vivos. Los signos pueden extenderse a la pierna ipsolateral y luego al brazo contralateral, o al revés, y de manera poco frecuente, a la pierna contralateral. Es importante buscar mínimos signos de afectación en extremidades aparentemente sanas cuando el diagnóstico no es definitivo. El 35-40% de los pacientes muestran los primeros signos en el nivel cervicobraquial<sup>2-5</sup>.

Pacientes con inicio lumbosacro habitualmente presentan cierto arrastre del pie, torpeza de la pierna o tropiezos al subir un escalón y, en la exploración, debilidad de la extensión del dedo gordo y luego de la dorsiflexión del pie, atrofia del pedio y del compartimiento tibial anterior, y reflejos exaltados, incluido el clono. El signo de Babinski puede faltar por la paresia del extensor del pulgar. En los casos poco frecuentes de inicio proximal, la dificultad inicial se manifiesta al subir escaleras. La extensión de la enfermedad es similar a la de inicio cervicobraquial, de extremidad ipsolateral o contralateral. Los afectados suelen tener mayor supervivencia que los que presentan la enfermedad de inicio cervicobraquial, y mayor si la extensión se observa primero en la pierna contralateral, probablemente porque implica una afectación más tardía de los núcleos del nervio frénico. El 25-30% de los casos son de inicio lumbosacro<sup>2,3,5</sup>.

El inicio dorsal es muy poco frecuente, quizá por la menor concentración motoneuronal, pero se da. Las manifestaciones iniciales son fatiga precoz, sensación de falta de aire, tendencia a encorvarse al andar, sueño interrumpido y caída objetiva en la capacidad vital respiratoria. Sin las medidas asistenciales actuales su supervivencia en el pasado era muy corta, de menos de 1 año; en

la actualidad con ventilación asistida, se equipara a la del resto. Habitualmente se extiende primero a las extremidades superiores. Suponen menos del 5% de los casos. En algunos pacientes la enfermedad se inicia con un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda, cuya inmediata atención debe evitar el fallecimiento, por probable afectación del núcleo frénico. En otro pequeño porcentaje de los casos (5%), la enfermedad puede iniciarse simultáneamente a todos los niveles. Son los casos más agresivos y con menor supervivencia<sup>2,3,5</sup>.

## Pronóstico

La edad media de inicio se sitúa hacia el final de la sexta década de la vida, entre los 55 y los 65 años, con un intervalo muy amplio, desde los 15 a los 90 años. Su frecuencia se incrementa con la edad hasta los 75 años y luego parece estabilizarse. La duración promedio, en diferentes series, desde el inicio hasta el final de la enfermedad es de 20 a 48 meses con un margen habitual de 2 a 5 años, pero alrededor del 20% de los afectados sobreviven 5 años y el 10% pueden sobrevivir 10 años o más. En términos generales, el 50% de los pacientes fallecen en los primeros 3 años desde el inicio del cuadro. Los cambios introducidos en la asistencia en los últimos años han mejorado significativamente la supervivencia de 5 años. El intervalo de supervivencia puede variar de meses a, excepcionalmente, décadas, y ésta no parece depender claramente del fenotipo inicial, aunque las presentaciones de predominio espástico tienen mayor supervivencia que las formas atróficas<sup>3,5,6</sup>.

Son factores pronósticos adversos el tiempo corto de derivación a la consulta, el diagnóstico temprano, una edad superior a 50 años, el deterioro rápido de la capacidad vital forzada, el inicio bulbar, un estado de malnutrición definido por un índice de masa corporal inferior a 18,5 kg/m<sup>2</sup> o una pérdida de peso superior al 10% del tiempo del diagnóstico, así como la afectación de funciones cognitivas ejecutivas. Los pacientes de mayor edad presentan una menor supervivencia, probablemente por tener una población motoneuronal residual y una capacidad de reinervación menores. Los jóvenes muestran supervivencias más largas, superiores a los 6 años, pero probablemente constituyen un grupo con una especificidad genética diferente a la de la población enferma adulta. Los avances en genética facilitarán su comprensión<sup>3,5,6</sup>.

## Variantes clínicas

### ***Atrofia muscular progresiva***

La atrofia muscular progresiva es un síndrome de motoneurona inferior, sin signos de superior, por defini-

ción durante al menos los primeros 3 años. La enfermedad suele empezar por la mano y asciende lentamente por el antebrazo mientras salta a la otra mano. El paciente pronto presenta manos atróficas en garra. Con el tiempo desciende a las extremidades inferiores. La afectación bulbar y la respiratoria pueden aparecer al final, aunque en algunos casos son iniciales. En algunos pacientes jóvenes el trastorno progresa muy lentamente, lo que sugiere que podría ser una variante de la atrofia muscular espinal. Más del 50% de los casos presentan signos de motoneurona superior y una mayoría de ellos desarrollarán una ELA<sup>3,7</sup>.

La relación entre atrofia muscular progresiva y ELA ha sido debatida, pero se ha demostrado que existe degeneración de la vía corticoespinal en la médula y del tronco cerebral en pacientes afectados de la primera, con inclusiones ubicuitinadas en la motoneurona inferior, como en la ELA. En varias familias con esta última, algunos afectados han presentado el fenotipo de atrofia muscular progresiva, lo que implica una relación de continuidad<sup>3,7</sup>. La edad de inicio es aproximadamente de una década menos que en ELA, al final de los 40 años. La frecuencia de la variante es baja, y su probable mezcla con casos de atrofia muscular espinal hace más difícil su cálculo. Se estima en el 5-10% del total de casos de inicio de enfermedad de motoneurona, en una proporción varón:mujer de 2-4:1. La supervivencia depende de si desarrollan ELA, pero varía en pocos años al superar los 20 años<sup>3,5,7</sup>.

El diagnóstico diferencial debe establecerse con la atrofia espinal del adulto, la neuropatía multifocal con bloques, la atrofia bulboespinal de Kennedy, la atrofia monomiélica benigna, la distal lenta de miembros superiores, la atrofia postirradiación y la neuropatía motora hereditaria<sup>3,7</sup>.

Otros síndromes de motoneurona inferior descritos pueden ser variantes de la atrofia muscular progresiva. En la diplejía braquial o diplejía amiotrófica progresiva, también llamada "síndrome del hombre en barril" (*flail arm*), se afecta la musculatura proximal de las extremidades superiores, de forma bilateral, y poco a poco se extiende al resto de los brazos, respetando las extremidades inferiores. Ocurre en varones jóvenes, en una proporción varón:mujer de 4-9:1, tiene una supervivencia prolongada y es más común en personas de origen asiático o africano. El 60% de los pacientes llegan a desarrollar signos de motoneurona superior y los datos anatomopatológicos son los de una ELA. Un síndrome similar de extremidades inferiores, síndrome de forma seudopolineurítica (*flail leg*), también de larga supervivencia y de inicio distal, está menos caracterizado y puede confundirse con radiculopatías o neuropatía motora<sup>3,5,7,8</sup>.

## **Esclerosis lateral primaria**

En el extremo opuesto, la esclerosis lateral primaria es una enfermedad de motoneurona superior pura sin afectación de motoneurona inferior, al menos durante los primeros 4 años de enfermedad. Es poco frecuente; su incidencia se estima en un 1-4% del total de casos de enfermedad de motoneurona. La edad de inicio se sitúa entre los 45 y los 55 años. Habitualmente se inicia en las extremidades inferiores y, ocasionalmente, en la zona seudobulbar. Tiene un curso clínico largo (media 20 años). La debilidad es menor y no hay atrofas. Clínicamente, es más evidente la torpeza general por espasticidad para cualquier actividad, con los reflejos muy exaltados, llegando a clono, y con aparición de los signos de Hoffmann y Babinski. En algunos pacientes puede haber una sutil disfunción de funciones cognitivas ejecutivas frontales<sup>3,9</sup>.

Los casos pueden requerir diagnósticos diferenciales, pero el más crucial es averiguar si aparecen signos de denervación activa en la electromiografía (EMG), que indicarán su transformación en ELA y una aceleración evolutiva. Descrita en el 40% de los casos, es rara después de los primeros 5 años. Aunque puedan detectarse signos mínimos de afectación de motoneurona inferior y algunos pueden poner en duda su existencia separada de la ELA, la variante clínica esclerosis lateral primaria existe. En familias con ELA se han observado pacientes con el fenotipo de esclerosis lateral primaria, lo que implica una contigüidad genética. Un síndrome de motoneurona superior que afecta sólo a las extremidades ipsolaterales, el síndrome de Mills, parece una variante de la esclerosis lateral primaria<sup>3,5,9</sup>.

## **Amiotrofia focal o monomiélica benigna**

También existen formas puramente focales o monomiélicas de enfermedad de motoneurona inferior. La más conocida es la amiotrofia monomiélica juvenil, descrita por Hirayama. Afecta a la extremidad superior, y es de inicio distal y progresión lenta, con posible estabilización en unos 5 años. A veces respeta al músculo braquiorradial. No hay signos de motoneurona superior. Se observa en varones adolescentes, de 15 a 25 años de edad, en una proporción varón:mujer de 8:1. Su patología, no bien conocida, probablemente difiera de la de la ELA y se asemeje más a la de las atrofas espinales; algunos autores lo atribuyen a una lesión en las raíces por presión contra una duramadre posterior aberrante al flexionar el cuello. Su progresión limitada hace pensar en un patógeno causal exógeno, quizá vírico.

Existe la variante de atrofia de una pantorrilla, con mínima discapacidad. En ambos casos puede haber sig-

nos sutiles de motoneurona inferior en la EMG en otras regiones anatómicas. En la presentación de afectación única de motoneurona inferior de progresión lenta, hay dudas de si se trata de una atrofia muscular progresiva, de una espinal o de una amiotrofia benigna. Se ha propuesto como solución una clasificación dividiendo la presentación clínica en cuatro tipos distintivos: atrofia muscular espinal lentamente progresiva, atrofia muscular espinal distal, atrofia muscular espinal segmental distal y atrofia muscular espinal segmental proximal<sup>3,7,10</sup>.

## **VARIANTE PLUS: ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA CON DEMENCIA FRONTOTEMPORAL**

La DFT es un grupo heterogéneo de trastornos neurodegenerativos en los que las capacidades cognitivas más afectadas son las concernientes a la conducta, a la personalidad, al control ejecutivo y al lenguaje. Incluidos en esta familia están los casos que, adicionalmente, desarrollan signos y síntomas de enfermedad de motoneurona. A diferencia de lo que se creía antes, evaluaciones neuropsicológicas revelan que hasta el 50% de pacientes con ELA tienen cambios cognitivos, sutiles pero clínicamente significativos, de tipo frontal, que afectan a la flexibilidad mental y a la fluidez verbal, al razonamiento abstracto y a la memoria visual y verbal, entre otros aspectos. Es más frecuente en la afectación de inicio seudobulbar o espástica<sup>4,11</sup>.

Posibles alteraciones emocionales, con buena respuesta al tratamiento, deben distinguirse de alteraciones cognitivas ejecutivas o conductuales, que pueden terminar o no en DFT, y cuya respuesta a terapia es más limitada. Síntomas conductuales que pueden causar confusión son apatía, deterioro en la relación interpersonal, rigidez mental, desinhibición, impulsividad, pérdida de perspicacia, imprevisión o deficiente expresividad emocional. Alteraciones ejecutivas que pueden causar confusión son déficits de atención y de fluencia verbal, ecolalia, perseveraciones, dificultad para encontrar palabras, reducción del flujo verbal e incluso mutismo.

Del 5% al 14% de los pacientes con ELA desarrollan DFT, con significativas alteraciones de la personalidad y de la conducta. A veces, la disartria o la anartria las enmascaran, y la labilidad seudobulbar puede confundirse o coexistir con la desinhibición que caracteriza la degeneración orbitofrontal de la DFT. La demencia puede aparecer antes o después que la afectación de la motoneurona; en estos últimos casos, la supervivencia es menor de 2 años. La variante más frecuente es la conductual, con alteraciones en la función ejecutiva y el

lenguaje, que pueden dificultar el cuidado del paciente y la toma de decisiones. La ELA y la DFT ocurren juntas y separadas en algunas familias, lo que indica su cercanía genética. Es muy probable que gran parte de los casos de ELA-DFT sean hereditarios. Los hallazgos citopatológicos relacionan la ELA con la DFT por degeneración lobar frontotemporal con inclusiones ubicuitinadas, lo que sugiere un continuo patogénico<sup>4,11,12</sup>.

## ENFERMEDAD DE MOTONEURONA HEREDITARIA

### Esclerosis lateral amiotrófica familiar

Se han observado antecedentes familiares de ELA en el 5% al 10% de los casos. Hasta el verano de 2011, 14 genes y *loci* mayores han sido identificados en el 30% de estos casos y su número crece constantemente (tabla II). En su mayoría son de herencia autosómica dominante, de inicio adulto menos joven y curso clásico, pero en muchos casos el fenotipo varía dentro de la misma forma familiar o incluso en una misma familia afectada, lo que indica modificantes epigenéticos en la expresión de la enfermedad. Algunas se asocian a DFT y hay casos con una u otra enfermedad en la misma familia, lo que sugiere continuidad genética. Hay formas recesivas, generalmente de inicio juvenil y curso lento, y recientemente se ha descrito una muy interesante, ligada al cromosoma X. Algunas mutaciones se detec-

tan en casos aparentemente esporádicos, posiblemente por baja penetrancia genética. La importancia de la ELA familiar (ELAf) va más allá de su número. Los hallazgos en genética molecular están permitiendo conocer mecanismos intracelulares patogénicos que conducen a la muerte neuronal<sup>13-15</sup>.

La primera forma, descrita en 1993 y denominada "ELAf1", está causada por la mutación dominante del gen de la Cu/Zn superóxido dismutasa 1 (SOD1) en el cromosoma 21q22. La SOD1 es la principal enzima antioxidante citosólica y sus más de 140 mutaciones descritas hasta el momento producen su plegamiento o conformación anómalos y su agregación citoplásmica. Aparte de los antecedentes familiares, hay pocas claves clínicas que permitan distinguirla de la enfermedad esporádica, aunque la edad media de inicio suele ser una década anterior. Hay una considerable heterogeneidad en una misma familia y entre familias, sobre todo en cuanto a penetrancia y supervivencia se refiere: desde 1,2 años en la mutación A4V hasta los 20 años en la G37R y los 47 años en la H46R. La variante D90A en Escandinavia es recesiva de un ancestro común. La ELAf1 constituye el 20% de todas las autosómicas dominantes de inicio adulto y el 2% de los casos aparentemente esporádicos<sup>13,14</sup>.

La ELAf2 corresponde a la mutación del gen de la alsina, responsable de una forma recesiva juvenil ligada al cro-

**TABLA II. Formas nominadas de esclerosis lateral amiotrófica familiar (ELAf) en septiembre de 2011\***

Nombre	Cromosoma	Gen	Proteína	Inicio	Fenotipo	Herencia
ELAf1	21q22	<i>SOD1</i>	Cu/Zn SOD1	Adulto	Variable	AD
ELAf2	2q33	<i>ALS2</i>	Alsina	Juvenil	MNS	AR
ELAf3	18q21	¿?	¿?	Adulto	Clásico	AD
ELAf4	9q34	<i>SETX</i>	Senataxina	Juvenil	MNI	AD
ELAf5	15q15	<i>SPG11</i>	Espatacsina	Juvenil	Variable	AR
ELAf6	16q12	<i>FUS</i>	FUS	Adulto	Clásico	AD
ELAf7	20p13	¿?	¿?	Adulto	Clásico	AD
ELAf8	20q13	<i>VAPB</i>	VAMP-PrB	Adulto	Variable	AD
ELAf9	14q11	<i>ANG</i>	Angiogenina	Adulto	Clásico	AD
ELAf10	1p36	<i>TARDBP</i>	TDP-43	Adulto	Clásico	AD
ELAf11	6q21	<i>FIG4</i>	PIP5-fosfatasa	Adulto	MNS	AD
ELAf12	10p13	<i>OPTN</i>	Optineurina	Adulto	Variable	AR/AD
¿?	Xp11	<i>UBQLN2</i>	Ubicuilina2	Juvenil/adulto	Clásico	XD

\*No se incluyen las formas cuya afectación prominente es la demencia frontotemporal.

AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva; MNI: afectación predominante de motoneurona inferior; MNS: afectación predominante de motoneurona superior; XD: ligada al cromosoma X.

mosoma 2q33 en familias consanguíneas del norte de África y Arabia. Tiene dos fenotipos: uno como ELA juvenil y otro más benigno como esclerosis lateral primaria o como paraplejía espástica, ambos de curso prolongado, que da lugar a contigüidad genética a las tres afecciones de la motoneurona. La alsina, presente en membranas endosomales, activa GTPasas, que regulan el tráfico de vesículas, el citoesqueleto y la dinámica endosomal<sup>13,14</sup>.

La ELAf3, dominante ligada al cromosoma 18q21 y cuyo gen está por descubrir, es similar a la esporádica. La ELAf4, ligada al gen *SENTX* en el cromosoma 9q34, es de herencia dominante, inicio juvenil y distal, y curso indolente piramidal, sin afectación bulbar ni respiratoria. El gen codifica senataxina, helicasa involucrada en la regulación transcripcional.

La ELAf5, ligada al gen *SPG11* en el cromosoma 15q15, es recesiva de inicio juvenil y fenotipo distal con afectación bulbar. El gen codifica espectasina, proteína receptora o transportadora en el transporte axoplásmico<sup>13,14</sup>.

La ELAf6, dominante y ligada al cromosoma 16q12-p11, produce un fenotipo clásico de inicio adulto joven, con casos que asocian o sólo presentan DFT. La nucleoproteína codificada *FUS/TLS* está involucrada en la regulación de la transcripción, del montaje y del transporte de ácido ribonucleico (ARN), y mutada forma inclusiones citoplásmicas. Se ha descrito una forma juvenil con inclusiones basófilas y casos aparentemente esporádicos. La ELAf6 representa el 4% de los casos familiares<sup>3,14</sup>.

La ELAf7, dominante y de inicio adulto, está ligada al cromosoma 20p13 y su gen aún no se ha descubierto.

La ELAf8, dominante y ligada al gen *VAPB* en el cromosoma 20q13, se ha descrito con fenotipo de segunda motoneurona, de inicio juvenil o adulto y curso lento, y con fenotipo clásico. La proteína codificada *VAMP* se localiza en el retículo endoplásmico y su mutación interfiere en el tráfico de vesículas por microtúbulos y forma agregados.

La ELAf9 se debe a la mutación dominante del gen *ANG* en el cromosoma 14q11 que codifica angiogenina. Esta ribonucleasa estimula la transcripción de ARN de transferencia (ARNt), la biogénesis ribosomal, la traslación proteica y la proliferación celular en la angiogenia. Han sido descritas mutaciones en casos asociados a DFT y en casos aparentemente esporádicos<sup>13,14</sup>.

La ELAf10 está causada por la mutación dominante del gen *TARDBP* en el cromosoma 1p36. El gen codifica la nucleoproteína TDP-43 (del inglés *transactive response*

*DNA binding protein 43*), que interviene, como la *FUS*, en la transcripción, el montaje, el transporte y la traslación de ARN, así como en el procesamiento de microARN (miARN), y mutada forma agregados citoplásmicos. La mutación ha sido descrita en el 6% de los casos familiares y también en otros aparentemente esporádicos. No hay un claro fenotipo. La TDP-43 es también el componente principal de los agregados citoplásmicos en la ELA esporádica y en la mitad de los casos de DFT<sup>4,12-14</sup>.

Otras formas recientemente descritas son:

- **ELAf11**, dominante y ligada al gen *FIG4* del cromosoma 6q21 (relacionado con el transporte retrógrado de vesículas endosomales); produce fenotipos piramidales.
- **ELAf12**, dominante y recesiva, ligada al gen *OPTN* en el cromosoma 10p13 y cuya proteína optineurina inhibe el factor nuclear kB relacionado con la muerte celular.

Se han descrito otras sin denominar aún. Es el caso de una dominante y ligada al gen *DCTN1* en el cromosoma 2p13 cuya proteína dinactina interviene en el transporte retrógrado de vesículas y organelas, y que produce un síndrome de segunda motoneurona distal lento de inicio juvenil; otras son las relacionadas con las proteínas periférica (12q12), *CHMP2B* (2p11), d-AA oxidasa (12q24) y receptor sigma 1 (9p13), y existen otras pendientes de confirmar relacionadas con proteínas de sistemas desintoxicantes<sup>13,14</sup>.

Otras están muy asociadas a DFT (9q21, 9p13-21, 2p, 17q y 3p). De ellas destaca la debida a la mutación dominante del gen *9p13* y a la proteína *VCP*, relacionada con la degradación proteica en autofagosomas, descrita en familias sin DFT como ELAf14. En agosto de 2011 se reportó, en familias de inicio juvenil y adulto de herencia dominante ligada al sexo y casos asociados a DFT, el gen *UBQLN2* mutado en el cromosoma Xp11, que codifica ubiquilina 2, proteína del sistema ubiquitina-proteasomal. La proteína está presente en los agregados citoplásmicos de la ELA esporádica y de la DFT junto a la proteína TDP-43. Se ha descrito una forma de ELA-DFT-Parkinson, diferente a la de Guam, que es una taupatía asociada al cromosoma 17q21<sup>4,13-15</sup>.

## Atrofia muscular espinal del adulto

Las atrofas musculares espinales son un grupo de enfermedades caracterizadas por la progresiva degeneración de las células del asta anterior. Por la edad de inicio se han clasificado en cuatro tipos: 1) infantil o de Werdnig-Hoffmann, del nacimiento a los 6 meses;

2) intermedia, de los 6 a los 18 meses; 3) juvenil o de Kugelberg-Welander, después de los 18 meses, y 4) del adulto, por encima de los 20 años. La mayoría son autosómicas recesivas, aunque hay también dominantes y ligadas al cromosoma X. Se han descrito 16 formas de atrofia muscular espinal, con genes identificados hasta ahora en 14 de ellas, cuyas proteínas están involucradas en la transcripción y el procesamiento de ARN, así como en la dinámica del citoesqueleto. Las más frecuentes son causadas por una delección u otra mutación del gen de supervivencia de motoneurona 1 (*SMN1*) en el cromosoma 5q. La proteína SMN1 tiene funciones en el troceado del pre-ARN mensajero (ARNm) y en la síntesis de ribonucleoproteínas. El gen *SMN2*, copia centromérica del *SM1* telomérico, codifica una proteína capaz de llevar a cabo algunas de las funciones de *SMN1*. Cuantas más copias hay de *SMN2*, menos grave es la enfermedad<sup>16</sup>.

Sólo la forma de inicio adulto puede presentar problemas de diagnóstico diferencial con la atrofia muscular progresiva. La forma infantil produce la muerte antes de los 2 años; en la intermedia el niño no llega a ser capaz de andar y desarrolla deformidades esqueléticas, y en la juvenil su presentación en el niño es de síndrome de motoneurona inferior proximal y de evolución lenta, pudiendo andar décadas con dificultad. El 10% de los casos de atrofia muscular espinal se inician después de los 20 años, de los que el 30% son de herencia autosómica dominante y algunos parecen esporádicos. Su presentación es de cinturas, de evolución lenta con aparentes mesetas de estabilización. La afectación bulbar es rara y no hay afectación respiratoria. Una clave clínica es la mayor afectación del tríceps que del bíceps y la prominente del cuádriceps. Los niveles de creatina cinasa (CK) pueden elevarse mucho. Puede parecer una miopatía de cinturas, pero el estudio electromiográfico y la biopsia muscular informan de su causa neuropática<sup>3,16</sup>.

### **Atrofia bulboespinal de Kennedy**

Es una neuronopatía bulbar y espinal de inicio en la edad adulta, de muy lenta progresión y de herencia ligada al cromosoma X. Aparece como síndrome de motoneurona inferior proximal en varones en la tercera década de la vida, con grandes fasciculaciones, seudohipertrofia de pantorrillas, temblor de manos y signos de afectación bulbar como atrofia central lingual con fasciculaciones periorales, que pueden preceder en años a los síntomas espinales. La mutación es una expansión repetida e inestable del trinucleótido CAG en el exón 1 del gen del receptor de andrógeno del cromosoma Xq11-12. Más de 40 repeticiones es diagnóstico de enfermedad. Por

ello hay ginecomastia en el 90% de casos, y atrofia testicular e infertilidad en el 40%, intolerancia a la glucosa en el 10%, así como hipoestesia distal en el 50% y disfunción sensitiva en estudios de la conducción nerviosa en el 90%. Pueden encontrarse aumentos de CK y de testosterona u otros andrógenos. Mujeres portadoras pueden presentar calambres prominentes y debilidad tardía en la musculatura bulbar. El tratamiento es sintomático y endocrino<sup>3,17</sup>.

### **Paraplejía espástica hereditaria**

Constituye una familia heterogénea de afecciones que causan un síndrome progresivo lento de motoneurona superior de extremidades inferiores, a veces con alteraciones propioceptivas o urinarias moderadas. La forma de transmisión más común es la autosómica dominante, pero hay formas recesivas y ligadas al cromosoma X, y la heterogeneidad entre familias y en ellas es típica. Más de 28 *loci* genéticos han sido identificados, de los cuales los más frecuentes son la SPG4 y la SPG7, ligadas, respectivamente, a los cromosoma 2p22 y 16q24. Las proteínas mutadas tienen relación con la dinámica del tráfico intracitoplásmico. Sólo la forma llamada "pura", de inicio en adolescentes, puede presentar dudas diagnósticas con formas de ELAF; sin embargo, formas adultas aparentemente esporádicas pueden asemejar una esclerosis lateral primaria y en ellas es preciso realizar un análisis genético. La enfermedad se estudia en el capítulo 21<sup>3,18</sup>.

### **SÍNDROME ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA DE GUAM**

La ELA de Guam o del Pacífico occidental fue descrita en los indios chamorro de la isla de Guam y en el resto de islas Marianas con una incidencia de 50 a 100 veces mayor que la observada en el resto del mundo. Una incidencia similar se describió en la península Kii de Japón y en el sudoeste de Nueva Guinea. El síndrome es, en realidad, un grupo de afecciones que van desde un síndrome puro tipo ELA a un complejo Parkinson-demenia y a una combinación de los tres. Los datos anatomopatológicos revelan una notable pérdida neuronal con ovillos neurofibrilares tau positivos en la corteza y en la médula. Se cree se debe a la  $\beta$ -metilamino-L-alanina (BMAA), aminoácido neurotóxico, producida por cianobacterias en las raíces de la planta de la cicada, bioacumulada en el murciélago, cuya fruta le sirve de alimento y con la que se alimentan, a su vez, los chamos. Su incidencia ha disminuido, lo que indica cambios en el factor exógeno. Sigue sin explicarse la alta incidencia en la población no chamorro del Pacífico Occidental<sup>3,19</sup>.

## SÍNDROMES DE MOTONEURONA DE PROBABLE ORIGEN AUTOINMUNE

### Síndromes paraneoplásicos

Un síndrome de inicio subagudo y de afectación de motoneurona inferior puede preceder a la aparición de varios trastornos linfoproliferativos, incluyendo el linfoma de Hodgkin y el no hodgkiniano, con o sin mieloma o macroglobulinemia, de inicio más frecuente en las extremidades inferiores y cuya distribución en diversas zonas no sigue ningún patrón. El tratamiento del linfoma puede pararlo pero, si hay signos de motoneurona superior, el pronóstico es menos favorable. Hay inflamación y pérdida neuronal en las astas anteriores y en las raíces motoras, y elevación de proteínas o bandas oligoclonales, o ambas, en el líquido cefalorraquídeo (LCR)<sup>3</sup>.

Un síndrome de motoneuronas superior e inferior paraneoplásico ha sido asociado a diversos tipos de tumor, siendo el más común el carcinoma de pulmón de célula pequeña. Es de rápida evolución y puede preceder al diagnóstico del tumor. El tratamiento del cáncer no resuelve el síndrome de motoneurona. Pueden encontrarse hallazgos inusuales, como pérdida sensitiva, alteración de esfínteres, encefalitis límbica y síndrome miasténico de Lambert-Eaton, que sugieren un síndrome paraneoplásico, confirmado por la presencia del anticuerpo anti-Hu. Otros anticuerpos, como antiampifisina, anti-Yo y antiespectrina  $\beta$ IV, pueden tener relación con algunos casos raros asociados a cáncer de mama, con fenotipo de esclerosis lateral primaria. Otros cánceres sólidos se han relacionado con la enfermedad de motoneurona, incluyendo los de pulmón, colon, riñón, ovario y útero, pero parecen tener sólo una relación de coincidencia<sup>3</sup>.

### Neuropatía motora multifocal con bloqueos de conducción

Más que un síndrome de motoneurona inferior, se trata de una neuropatía motora de origen autoinmune. Es importante en el diagnóstico diferencial de los síndromes de motoneurona inferior porque responde al tratamiento con inmunoglobulinas (Ig) intravenosas. Es una enfermedad rara, que afecta a varones menores de 45 años. Su clínica, de evolución lenta, se inicia en una mano o un pie y sigue la distribución de uno o más troncos nerviosos, sin déficits sensitivos o de motoneurona superior ni afectación facial o bulbar. Son frecuentes las fasciculaciones y los calambres. No hay atrofia hasta fases avanzadas, cuando la afectación aparece como monomiélica. El 50% de los pacientes tienen títulos altos de anti-GM1, gangliósido autoantígeno abundante en las

membranas adaxonales de los nodos de Ranvier. El estudio electrofisiológico es clave para demostrar bloqueos de la conducción motora en dos o más nervios en sitios no habituales de atrapamiento, con conducción sensitiva normal. Los sujetos responden bien al tratamiento con Ig intravenosas y recientemente al rituximab, pero no a los corticosteroides o la plasmaféresis<sup>3,7,10,20</sup>.

## OTROS SÍNDROMES DE MOTONEURONA DE CAUSA ENDÓGENA

### Ataxia espinocerebelosa de tipo 3

Las ataxias espinocerebelosas (SCA, del inglés *spinocerebellar ataxia*) son un grupo de enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por la pérdida de neuronas y células de soporte en el sistema espinocerebeloso. La mayoría de los pacientes presentan ataxia de la marcha y de las extremidades, pero muchos también muestran afectación de nervio periférico, enfermedad extrapiramidal y alteraciones de movimientos oculares. En la SCA1, SCA6 y SCA7 se han descrito calambres, fasciculaciones, debilidad muscular, amiotrofia e hipoarreflexia/arreflexia, pero la asociación más común se establece con los signos de motoneurona inferior en las extremidades y bulbares, por neuropatía motora, de la SCA3 o enfermedad de Machado-Joseph y, algo menos, con la SCA2. La ataxia de Friedreich incluye signos de motoneuronas superior e inferior, pero los déficits sensitivos y la cardiopatía hacen difícil que se confunda con una enfermedad de motoneurona<sup>3</sup>. Las SCA se estudian en el capítulo 27.

### Adrenomielopatía

Mutaciones en el gen transportador peroxisomal *ABCD1* del cromosoma X pueden dar lugar a dos fenotipos: el más grave (adrenoleucodistrofia) se manifiesta en la infancia con deterioro cognitivo, espasticidad, convulsiones, ceguera y sordera; el más moderado, de inicio en la edad adulta (adrenomielopatía), se presenta como una paraparesia espástica lentamente progresiva con un inicio relativamente brusco, desmielinización central, neuropatía periférica sensitiva y motora, y vejiga neurógena. Las pruebas de laboratorio pueden revelar una moderada insuficiencia suprarrenal, y la biopsia de nervio sural puede mostrar hendiduras curvilíneas sin lípido en las células de Schwann. El defecto genético causa altos niveles intracelulares de ácidos grasos de cadena muy larga. Los altos niveles séricos o en fibroblastos cultivados son diagnósticos. No hay terapia efectiva, pero la actuación sobre un gen transportador relacionado con el defectuoso puede tener potencial terapéutico<sup>3</sup>.

## Deficiencia de hexosaminidasa A del adulto

La gangliosidosis GM2 es una enfermedad rara, muestra una herencia autosómica recesiva y está causada por mutaciones en el gen *HexA* del cromosoma 15q23-24. En niños, la ausencia de actividad del gen produce el síndrome de Tay-Sachs. Los pacientes tanto jóvenes como adultos son heterocigotos con escasa actividad enzimática. Como manifestaciones clínicas presentan debilidad proximal de las extremidades de evolución lentamente progresiva, con frecuentes calambres. Algunos casos con espasticidad o disfunción bulbar pueden ser muy difíciles de distinguir de una ELA, a no ser que presenten también alteración de esfínteres, cambios cognitivos o mentales, o signos cerebelosos, extrapiramidales o sensitivos. Un signo importante en la EMG es la abundancia de descargas repetitivas complejas<sup>3</sup>.

## Enfermedad por cuerpos poliglucosanos del adulto

Es un trastorno autosómico recesivo muy raro caracterizado por una degeneración progresiva de motoneuronas superior e inferior, de inicio en la quinta o sexta década de la vida, con signos tempranos de vejiga neurógena y, en dos terceras partes de los casos, disfunción cognitiva. Los afectados pueden desarrollar signos extrapiramidales, cerebelosos y sensitivos, estos últimos por polineuropatía axonal sensitiva y motora. La resonancia magnética (RM) puede mostrar cambios de señal sin realce en la sustancia blanca periventricular y atrofia medular. La enfermedad se produce por la presencia de abundantes cuerpos poliglucosanos positivos en el ácido peryódico de Schiff (PAS) en los tejidos afectados, y está asociada con la actividad reducida de la enzima ramificadora de glucógeno<sup>3</sup>.

## Síndrome de Allgrove

Es un síndrome hereditario, autosómico recesivo, raro, causado por mutaciones en el gen *ALADIN* del cromosoma 12q13. Produce cuadros muy heterogéneos en y entre familias: acalasia, ausencia de lágrimas y déficit adrenocorticotrópico lo definen. Otros hallazgos pueden ser retraso mental, disautonomía, neuropatía y amiotrofia bulboespinal<sup>3</sup>.

## SÍNDROMES DE MOTONEURONA DE ORIGEN EXÓGENO

### Neuronopatía motora postirradiación

Un síndrome de debilidad y atrofia de extremidades inferiores puede resultar de la radioterapia retroperitoneal o

paraaórtica en cánceres linfoides o testicular, o en miembros superiores tras la radiación de cáncer de tiroides o cervical. Suele ser asimétrico, con fasciculaciones y arreflexia, y aparece meses o años después de la radiación. Algunos casos se estabilizan; otros progresan. Potenciales mioquímicos y bloqueos de la conducción que no se resuelven son hallazgos importantes en la EMG<sup>3,7</sup>.

## Infecciones virales

Los virus neurotrópicos tienen facilidad para acceder a neuronas y células gliales y residir en las mismas. Entre ellos están los retrovirus (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], retrovirus T linfotrópico humano 1 [HTLV1] y 2 [HTLV2]), enterovirus (poliovirus) y flavivirus (del Nilo occidental).

La poliomielitis aguda produce un cuadro agudo de fasciculaciones, mialgias y parestesias localizadas seguidas de debilidad y arreflexia, que pueden generalizarse hasta afectar a los músculos respiratorios. La amiotrofia posterior es importante, y la recuperación, prolongada e incompleta.

El síndrome pospolio consiste en la presencia de debilidad y fatiga en músculos afectados por la poliomielitis como mínimo 10 años antes y se observa en el 60% de los afectados. Se acompaña de fatiga crónica, fasciculaciones, calambres, dolores articulares, mialgias y menor resistencia al esfuerzo. Su causa hipotética es el prematuro envejecimiento y la desintegración de grandes motoneuronas previamente afectadas por el virus y metabólicamente exhaustas.

El virus del Nilo occidental, presente en artrópodos, puede causar una parálisis flácida aguda asimétrica e irreversible con o sin meningitis, encefalitis, neuropatías craneales o afectación de esfínteres. Se observa fiebre y pleocitosis intrarraquídea<sup>3</sup>.

Los virus HTLV1 y HTLV2 causan la paraparesia espástica tropical, endémica en el Caribe, América Central y del Sur, sur de Estados Unidos, Melanesia, África ecuatorial y del sur, y sudoeste de Japón. Se transmite por intercambio de fluidos, y la mayoría de infectados son asintomáticos pero contagiosos. El cuadro clínico es una paraparesia espástica lenta, habitualmente en personas en la tercera o cuarta década de la vida. Puede parecer una ELA, pero la presencia de urgencias urinarias, ataxia o parestesias distales, o un viaje previo a zonas endémicas aconsejan el estudio serológico<sup>3</sup>.

El VIH1 (con el VIH2 sólo se ha observado en un caso) puede causar un cuadro progresivo de debilidad y atrofia



con una presentación subaguda, deterioro rápido y edad de inicio joven. Puede acompañarse de lesiones en la sustancia blanca subcortical y del tronco, adenopatías, demencia progresiva, proteinorraquia, leucopenia y nivel bajo de CD4, que son diagnósticos del proceso. Puede también producir un cuadro de diplejía braquial. El tratamiento retroviral intenso puede detener o revertir las alteraciones<sup>3,7</sup>. No se ha demostrado de forma convincente que la infección por *Borrelia burgdorferi* sea causante de un síndrome de motoneurona, pero debe excluirse si hubiera bandas oligoclonales en el LCR.

### Latirismo y 'konzo'

El latirismo es un trastorno nutricional tóxico epidémico de regiones de sequía y hambruna en la India, Etiopía, Bangladesh y China. En España hubo bastantes casos provenientes del periodo de la Guerra Civil y de la posguerra. La causa es la ingesta de alimentos hechos con harina de almortas (*Lathyrus sativus*). El guisante de esta planta, resistente a la sequía, contiene un aminoácido excitotóxico,  $\beta$ -N-oxalilamino-L-alanina (BOAA), que estimula en exceso los receptores de glutamato. El inicio puede ser agudo o insidioso. Es más frecuente en varones jóvenes, y se presenta con calambres y espasmos en las extremidades inferiores, que se siguen de paraparesia espástica progresiva, con afectación vesical y parestesias.

El *konzo*, que significa 'piernas atadas', es similar al latirismo y ocurre en epidemias en poblaciones de África que se alimentan de harina de raíces de casava poco lavadas. Estas raíces liberan cianohidrinias, que generan tiocianatos, que pueden estimular excesivamente subtipos de receptores de glutamato. El latirismo y el *konzo* producen una pérdida significativa de neuronas piramidales y, aunque ambos son cuadros autolimitados, pueden provocar una discapacidad permanente<sup>3</sup>.

### Intoxicación por marisco

Una intoxicación por mejillones en pescadores canadienses en 1987 produjo, después de la gastritis, convulsiones, mioclonía, amnesia profunda, confusión y, en ancianos, coma y muerte. En los casos estudiados se observaron debilidad generalizada y signos electrofisiológicos de axonopatía o neuropatía motora. La toxina fue el ácido domoico, producido por diatomas y bioconcentrado por los mejillones, y es de interés en el estudio de la ELA, porque estimula los receptores kainato de glutamato, lo que produce la entrada masiva de calcio en las células. Las neuronas del hipocampo son ricas en receptores kainato<sup>3</sup>.

Frecuentemente se ha atribuido a la intoxicación por plomo y mercurio la posibilidad de causar un síndrome

de motoneurona. Sin embargo, no ha habido ningún informe convincente de ello en los últimos 35 años.

## SÍNDROMES IMITADORES

Reciben este nombre los síndromes que aparentemente asemejan una ELA, pero que no lo son. Muchos de ellos son tratables, por lo que resulta de importancia capital establecer el diagnóstico e instaurar el tratamiento<sup>3,21,22</sup>. Los más frecuentes son los que se describen a continuación.

Un paciente anciano que presenta un cuadro de debilidad y atrofia asimétricas con leves síntomas sensitivos, en el que la RM cervical muestra evidencia de mielopatía cervical espondilótica, es una situación que se presenta con relativa frecuencia y que requiere un diagnóstico diferencial muy preciso, pues pueden coexistir las dos entidades. Son signos a favor de la mielopatía una progresión muy lenta, encontrar piramidalismo sólo por debajo de la debilidad y atrofia, déficits sensitivos o disfunción de vejiga neurógena. Un estudio electromiográfico cuidadoso puede mostrar sólo signos de motoneurona inferior en los músculos cervicobraquiales que correspondan a raíces que parecen estar afectadas en la RM. En caso de duda, se debe esperar y repetir la EMG en unos meses. No hay una evidencia firme de los beneficios de la cirugía y sí de la posibilidad de agravación si hay una ELA, por la probable hipoxia de las astas anteriores de la zona durante la intervención.

Puede parecer que otros síndromes mielopáticos, como la hernia discal dorsal o una fístula arteriovenosa dural espinal, afectan a las extremidades inferiores. Apoyan el diagnóstico de estos síndromes la evolución lenta con un posible deterioro agudo, de días o semanas; la presencia de signos sensitivos o de vejiga neurógena, y la existencia de espasticidad sólo en las extremidades inferiores. Una RM de médula dorsal y, en caso de sospecha de fístula, una RM con angiografía establecen el diagnóstico. Un cuadro similar puede presentarlo una forma primaria progresiva de esclerosis múltiple espinal, para cuyo diagnóstico se añade a la RM medular otra craneal, así como el estudio de bandas oligoclonales y el índice de Ig en el LCR.

La progresión lenta y la ausencia de signos de primera motoneurona sugieren fuertemente síndromes imitadores. La atrofia muscular bulboespinal puede confundirse con una ELA de inicio bulbar. Su diagnóstico definitivo es genético<sup>17</sup>.

Un varón de 20 a 60 años de edad que presenta una atrofia y debilidad de los músculos de una mano y

antebrazo, en una distribución que parece de nervio periférico, pero sin afectación sensitiva ni signos de motoneurona superior y con RM normales, necesita un diagnóstico diferencial con la atrofia muscular progresiva y el síndrome del hombre en barril de brazos colgantes. La neuropatía multifocal motora es un diagnóstico importante porque responde a Ig intravenosas, incluso en pacientes con intensa debilidad. Los corticosteroides se han asociado a deterioro del cuadro<sup>20</sup>.

La atrofia muscular espinal de inicio en la edad adulta puede confundirse con la atrofia muscular progresiva. Es muy rara, pero probablemente esté poco diagnosticada. El inicio se produce entre los 20 y los 30 años de edad, y el patrón proximal, de cinturas, sugiere su presencia. El diagnóstico definitivo es genético<sup>7,16</sup>.

La debilidad asimétrica de los cuádriceps y de los flexores de dedos, presentación poco probable de una ELA, debe hacer sospechar una miositis por cuerpos de inclusión; si se presenta con debilidad de los dorsiflexores del pie en un paciente anciano con mielopatía cervicorradicular y piramidalismo, puede confundir el diagnóstico. La enfermedad tiene una progresión lenta, aunque puede terminar con disfagia e insuficiencia ventilatoria. La EMG puede mostrar cambios neuropáticos menores o ser no conclusiva. El diagnóstico se establece por la biopsia de un músculo afectado en el que se encuentren vacuolas ribeteadas y con una microscopia electrónica que revele cuerpos de inclusión<sup>3</sup>.

Los casos de paraplejía espástica hereditaria, si no se conocen familiares afectados, podrían sugerir el inicio de una ELA. La larga evolución y la ausencia de afectación de las extremidades superiores y de signos de motoneurona inferior sugieren el diagnóstico<sup>9,18</sup>. Otros síndromes imitadores de la ELA no tan raros son las formas paraneoplásicas asociadas a enfermedad linfoproliferativa, gammopatías monoclonales y cuadros de hipertiroidismo e hiperparatiroidismo<sup>3,22</sup>.

## ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las principales características de la ELA son la atrofia, la degeneración y la pérdida de neuronas motoras de núcleos inferiores del tronco cerebral y del asta anterior medular, seguidas por el reemplazamiento astrocítico y la proliferación y activación de la microglia, con presencia de inclusiones en neuronas y en la glía en degeneración. Hay pérdida de células piramidales de la corteza prefrontal y de grandes fibras mielinizadas de las columnas anteriores y laterales de la médula espinal, del tronco cerebral y del cerebro, con gliosis. Las co-

lumnas posteriores suelen estar respetadas. Los núcleos inferiores del tronco cerebral están afectados con más frecuencia y extensión que los superiores, de acuerdo con la clínica, aunque en pacientes con una supervivencia larga por asistencia ventilatoria mecánica puede haber degeneración en los núcleos oculomotores y sacros de Onuf, así como disfunción autonómica. En caso de DFT, habrá pérdida de células en las cortezas frontal y temporal, y en la sustancia negra, con células hinchadas, astrocitosis y espongiosis<sup>23</sup>.

Varias anomalías citoplásmicas y ultraestructurales se asocian a ELA: cuerpos de Bunina, inclusiones ubicuitinadas e inclusiones de conglomerados hialinos de neurofilamentos.

Los cuerpos de Bunina son minúsculas estructuras eosinófilas hialinas redondas que contienen el inhibidor de proteinasa cistatina C, transferrina y periferina; a menudo aparecen en células hinchadas acompañadas de lipofusina. Presentes en el 85% de los casos, su presencia en las motoneuronas espinales se considera patognomónica de la enfermedad, ya que son raras en otras entidades. También pueden observarse en células de Betz y en los núcleos subtalámicos<sup>23</sup>.

Las inclusiones ubicuitinadas son eosinófilas filamentosas o esféricas. Estas últimas asemejan los cuerpos de Lewy de la enfermedad de Parkinson, pero no contienen  $\alpha$ -sinucleína. Están presentes en neuronas hinchadas y degeneradas preapoptóticas, así como en células gliales, en todos los casos. Su principal constituyente es la proteína TDP-43, excepto en casos familiares por mutaciones no-TDP-43, con evidencia de procesamiento anómalo: hiperfosforilada, ubicuitinada y sin terminal N<sup>4,12</sup>. Recientemente se ha descrito que contienen también ubicuilina 2<sup>15</sup>. Estas inclusiones están presentes también en neuronas de la corteza frontal y temporal, y en el giro dentado en la DFT por degeneración lobar frontotemporal con inclusiones ubicuitinadas, asociada o no a enfermedad de motoneurona, lo que establece un continuo patológico entre las dos entidades<sup>4,12,15</sup>.

Las inclusiones de conglomerados hialinos son ovillos argirófilos de neurofilamentos, fosforilados o no, que pueden contener otras estructuras, como mitocondrias. Más asociados a la enfermedad familiar, son raros en la esporádica, y han sido descritos en otras entidades neurodegenerativas y en sujetos normales, por lo que no son tan específicos como las inclusiones ubicuitinadas o los cuerpos de Bunina<sup>12,23</sup>.

Otros hallazgos algo más característicos de enfermedad familiar pueden ser la degeneración de las columnas

de Clarke y de los tractos espinocerebelosos y posteriores; la poca frecuencia de los cuerpos de Bunina, y la presencia de inclusiones eosinófilas hialinas ubicuitinadas inmunorreactivas a SOD1 o a FUS asociadas a mutaciones de SOD1 o FUS. La presencia de inclusiones de TDP-43 diferencia la ELA esporádica de la familiar por SOD1 o FUS. En la forma juvenil, las inclusiones son basófilas<sup>4,12,23</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Diversos estudios prospectivos muestran una incidencia anual y una prevalencia de 1,5-3 y 6-8 casos, respectivamente, por cada 100.000 habitantes. El 5-10% de ellos son familiares. La relación varón:mujer, antes alta, actualmente es aproximadamente de 1,3:1. La incidencia aumenta hasta los 75 años y luego disminuye. Si esto es cierto y no debido a un diagnóstico erróneo en pacientes mayores y con un curso muy rápido, la ELA sería un trastorno relacionado con la edad y no con el envejecimiento, con un factor exógeno necesario. La incidencia y la mortalidad han aumentado en países industrializados, incremento que puede atribuirse a un diagnóstico y un registro de casos mejores, así como a una disminución de causas de mortalidad en la cohorte susceptible<sup>3,5,6,24</sup>.

Diversos factores ambientales y toxinas se han investigado como factores de riesgo, a menudo en estudios con bajo poder estadístico. Un riesgo relativo alto se ha reportado en fumadores, jugadores de fútbol profesional italianos (más específicamente centrocampistas) y veteranos militares norteamericanos. Además de estos tres grupos recientes, los únicos factores de riesgo demostrados hasta ahora son la edad, tener una mutación genética patogénica o antecedentes familiares de la enfermedad, o ser indio chamorro de Guam<sup>3,6,24</sup>.

Mutaciones que podrían predisponer a la enfermedad se han descrito en los *loci* de la angiogenina (14q11.2), en el factor de crecimiento endotelial vascular (6p12), en la supervivencia de motoneurona (5q12.2-q13-3), en la proteína del neurofilamento (22q12.2), en la proteína de cuerpo multivesicular cargado 2B (2p11.2) y en el complejo de la paraoxonasa en el cromosoma 7. Recientemente, también se han documentado el aumento de copias anómalas del gen *SMN1* y expansiones poli-Q de tamaño intermedio del gen *ataxina-2*. La alipoproteína E se ha asociado a la edad de inicio, siendo el alelo E2 un factor de retrasado. Estudios de asociación amplia de genoma han dado resultados hasta ahora contradictorios o negativos, posiblemente debido a que el tamaño de muestra era insuficiente. Sigue pendiente realizarse un metaanálisis<sup>13,14,21,24</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en los datos clínicos y se confirma o descarta con exploraciones complementarias que incluyen la EMG, la RM y pruebas y análisis clínicos, así como, en indicaciones específicas, estudios de LCR y biopsias de músculo o nervio. Como resultado de una reunión de trabajo en 1990, se elaboraron los Criterios Diagnósticos de El Escorial, adoptados por la World Federation of Neurology<sup>25</sup> y posteriormente revisados para usar hallazgos electromiográficos en casos subclínicos, aumentando así su sensibilidad<sup>26,27</sup>. Aunque su intención inicial fue facilitar la investigación clínica, estos criterios proporcionan una manera estructurada de evaluar a pacientes con sospecha de ELA.

Los datos clínicos en los que se basan son la presencia de signos de afectación de primera y segunda motoneuronas, en ausencia de otra enfermedad causal, con evidencia de progresión en el tiempo (tabla III). Se establecen niveles de certeza diagnóstica basados en la distribución de los hallazgos en una o varias de cuatro regiones: bulbar, cervicobraquial, toracodorsal y lumbosacra (tabla IV).

En casos familiares se añadió la categoría ELA<sub>f</sub> definitiva, apoyada por el laboratorio cuando hay signos de motoneurona superior y/o inferior en al menos una región, o bien antecedentes familiares, en un probando poseedor de una mutación genética patogénica, en ausencia de otra causa<sup>22</sup>.

**TABLA III. Criterios de El Escorial para el diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica**

### Presencia de:

- Signos de degeneración de motoneurona inferior, por exploraciones clínicas, electrofisiológicas o neuropatológicas
- Signos de degeneración de motoneurona superior, por exploración clínica
- Progresión de signos en una región o a otras, por historia o exploración clínica

### Ausencia de:

- Evidencia electrofisiológica o anatomopatológica de otro proceso que pudiera explicar los signos de degeneración de primera y/o segunda motoneuronas
- Evidencia por neuroimagen de otro proceso que pudiera explicar los signos clínicos y electrofisiológicos observados

**TABLA IV. Nivel de certeza diagnóstica**

Definitiva	Signos de MNS y MNI en tres regiones
Probable	Signos de MNS y MNI en dos regiones, con algunos signos* de MNS rostrales a los de MNI
Posible	Signos de MNS y MNI en dos regiones, sin algunos signos* de MNS rostrales a los de MNI
	o
	Signos de MNS y MNI en una región
	o
	Signos de MNS en dos regiones

\*Signos de afectación clínicos o electrofisiológicos.  
MNI: motoneurona inferior; MNS: motoneurona superior.

Los niveles de certeza no deben causar confusión al paciente si se utilizan en informes clínicos. Un sujeto con nivel de certeza diagnóstica probable, apto para entrar en un ensayo clínico y que sabemos que va a evolucionar a definitivo con mínimas opciones contrarias puede interpretarlo como diagnóstico dudoso y, en consecuencia, generarle confusión y desasosiego. Por ello, sugiero utilizar en el informe la expresión "ELA" (sea cual sea el nivel según los Criterios Diagnósticos de El Escorial) en lugar de "ELA probable o posible", o simplemente no ponerlo.

Al inicio, la combinación característica de signos de motoneurona tanto superior como inferior puede faltar y estar sólo presente uno de ellos, lo que dificulta el diagnóstico. Es frecuente que el paciente haya pasado por internistas, traumatólogos u otorrinos, e incluso que haya sido intervenido de túnel del carpo, de una hernia discal o de un pólipo en las cuerdas vocales. El tiempo medio de diagnóstico en España es de 12 meses, en su mayor parte debido al tiempo que el paciente pasa con especialistas no neurólogos y a los retrasos en la realización de pruebas diagnósticas<sup>28</sup>. En caso de presentación de signos de un solo tipo motoneuronal, los diagnósticos más frecuentes a tener en cuenta son los siguientes:

- **Con fenotipo de parálisis bulbar progresiva:** esclerosis múltiple, tumor del agujero occipital, enfermedad cerebrovascular, siringobulbia, glioma de tronco cerebral, miastenia grave, síndrome miasténico, distrofia oculofaríngea o atrofia bulboespinal de Kennedy, entre otros.
- **Con fenotipo de atrofia muscular progresiva:** miositis por cuerpos de inclusión, mononeuropatía, ple-

xopatía, polirradiculopatía diabética, atrofia muscular espinal, atrofia bulboespinal, amiotrofia monomiélica benigna, neuronopatía motora con linfoma, síndrome pospolio, síndrome disimmune con anticuerpos o neuropatía motora multifocal, entre otros.

- **Con fenotipo de paraparesia espástica progresiva:** esclerosis múltiple, mielopatía espondilótica cervical, siringomielia, degeneración combinada subaguda, adrenoleucodistrofia o paraparesia espástica hereditaria, entre otros.

Otras enfermedades a considerar en el diagnóstico diferencial son gammapatías monoclonales, hipertiroidismo e hiperparatiroidismo, infecciones por VIH, HTLV1, lúes y priones, déficits de hexosaminidasa A del adulto, vasculitis e intoxicaciones por metales pesados, entre otras muchas. La EMG, la RM, los análisis y otras pruebas son necesarios para su diagnóstico<sup>21,22,29,30</sup>.

## Electromiografía

Es necesaria para confirmar la afectación de motoneurona inferior, determinar su extensión regional, y excluir bloqueos motores y afectación sensitiva. Si es precisa, la estimulación repetitiva debe excluir descensos y la facilitación postactivación. En los primeros meses de enfermedad, los signos de denervación aguda típicos son la presencia de fibrilaciones y ondas positivas, a veces fasciculaciones, y la pérdida de unidades en el reclutamiento. Las fasciculaciones *per se*, aisladas, no se consideraban signo suficiente de denervación activa, pues pueden darse en músculos sanos o en el síndrome benigno de calambres y fasciculaciones<sup>26,31</sup>. Se ha propuesto que fasciculaciones inestables y complejas en grandes músculos se consideren un signo definitivo de denervación<sup>27</sup>. Aunque incrementa la sensibilidad diagnóstica<sup>22</sup>, en manos no expertas puede aumentar el error diagnóstico.

Si ha pasado tiempo suficiente, se encuentran signos de reinervación parcial, unidades motoras grandes, complejas, inestables y polifásicas. En estadios avanzados hay un reclutamiento muy pobre con grandes unidades. Los estudios de conducción motora son normales, o casi. La pérdida de las unidades de axones de mayor longitud puede hacer que la latencia distal de algunos troncos motores esté algo prolongada, con una amplitud un poco disminuida y mantenimiento de la velocidad proximal, lo que a veces lleva al diagnóstico erróneo de síndrome del túnel del carpo<sup>29-31</sup>.

Según los Criterios Diagnósticos de El Escorial, una región está afectada si hay signos de denervación y reinervación en al menos dos músculos inervados por

troncos nerviosos y raíces espinales diferentes. Por ello es importante considerar qué músculos se seleccionan para el estudio. El término "región" se refiere al nivel medular, no a la extremidad contralateral. En la región bulbar sólo se necesita un músculo; se afectan el geniogloso y la borla de la barba, en primer lugar, y los faciales y los maseteros más tarde; en la región dorsal, los paravertebrales a partir de D6 y, en pacientes con insuficiencia ventilatoria incipiente, el diafragma<sup>29-31</sup>.

Sólo es preciso repetir una EMG a los pocos meses, cuando no hay certeza electromiográfica de afectación de motoneurona inferior en una región necesaria para llegar por lo menos al nivel de certeza diagnóstica clínica de probable; luego ya no es necesario para el seguimiento clínico.

### Resonancia magnética

Es necesaria para descartar cualquier anomalía estructural en los niveles nerviosos que sugiera la particular combinación de signos de motoneurona inferior y superior hallada en la clínica y en la EMG. En los niveles que se deben estudiar se incluye el craneal y el, a veces olvidado, dorsal. Entre las anomalías más frecuentes están procesos expansivos, malformaciones vasculares, lesiones desmielinizantes, afectación de la unión craneocervical y enfermedad degenerativa vertebral. Una mala interpretación de los resultados (por ejemplo, enfermedad congénita en la unión craneocervical o degenerativa vertebral) produce falsos negativos<sup>3,21,29</sup>.

La RM es muy importante cuando los hallazgos son sólo de un tipo de motoneurona; por ejemplo, para valorar una posible enfermedad vascular o glioma de tronco y esclerosis múltiple en el fenotipo de parálisis bulbar progresiva, una polirradiculopatía neoplásica en el fenotipo de atrofia muscular progresiva, y mielopatías por espondilosis cervical y esclerosis múltiple en el fenotipo de esclerosis lateral primaria<sup>3,21,29</sup>.

Como hallazgos específicos están, en algunos pacientes, focos redondeados de alta intensidad en la vía corticoespinal en secuencias T2 pesada, FLAIR (del inglés *fluid attenuated inversion recovery*, 'atenuación de fluidos en inversión-recuperación') y densidad protónica por aumento de contenido de agua secundario a la degeneración axonal, desmielinización y gliosis. La circunvolución cortical precentral puede ser hipointensa en T2 por pérdida de células piramidales y acumulación de ferritina en los astrocitos y macrófagos. Asimismo, puede haber aumentos de intensidad en T2 en áreas temporales en casos con demencia. Los hallazgos no son específicos ni se correlacionan directamente con el estado clínico<sup>21,32</sup>.

Se perfeccionan técnicas de RM avanzada, para la detección precoz de la degeneración de la vía piramidal y como potencial biomarcador, que incluyen secuencias por tensores de difusión (DTI, del inglés *diffusion tensor imaging*), transferencia de magnetización y RM protónica espectroscópica. Una técnica alternativa electrodiagnóstica es la estimulación magnética transcraneal. En todos los casos, la interpretación de los resultados puede ser compleja<sup>21,32,33</sup>.

### Análisis y pruebas clínicas

La única anomalía analítica puede ser una moderada elevación de la CK, producida por la degeneración de la fibra muscular denervada. Elevaciones altas sugieren miopatía inflamatoria. Los análisis y las pruebas de rutina aconsejados son un hemograma completo, la velocidad de sedimentación globular, los niveles de glucosa, creatinina, transaminasas, electrolitos (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>+</sup>, HPO<sub>4</sub><sup>-</sup>), CK, hormona tiroestimulante, T3, T4, vitamina B<sub>12</sub> y folato, la proteína C reactiva, la electroforesis sérica, la inmunoelectroforesis y una radiografía de tórax. Si la clínica lo precisa, se debe realizar la serología de lúes y del VIH, de los anticuerpos antinucleares, del factor reumatoideo, de los antígenos antineurales (GM1, asialo-GM1) o de los anticuerpos antirreceptor de acetilcolina<sup>3,21,22</sup>.

Serán necesarias pruebas adicionales si la presentación es atípica: edad inferior a 40 años o superior a 80, antecedentes familiares de trastorno del sistema nervioso central (SNC), signos de enfermedad sistémica (neoplásica, infecciosa, autoinmune o endocrina) o afectación de otros sistemas diferentes del motor. En una tercera parte de los pacientes, el LCR puede mostrar una elevación moderada de proteínas, rara vez por encima de los 75 mg/dl. Puede ser preciso realizar una biopsia de músculo si existen debilidad con pocas fasciculaciones sin signos de motoneurona superior, una elevación de CK de cuatro veces el nivel normal, antecedentes familiares de miopatía o edad de inicio menor de 40 años. En estos casos es importante buscar infiltrados inflamatorios, signos de vasculitis, necrosis, fibras rojas rasgadas o depósitos. La exploración de médula ósea es necesaria en casos de sospecha de linfoma, gammapatía monoclonal, proteína elevada o bandas oligoclonales en el LCR<sup>3,29,30</sup>.

Es necesario investigar los niveles de la hormona paratiroidea si los electrolitos sugieren paratiroidismo. La determinación de hexosaminidasa A leucocitaria es aconsejable en un paciente joven, con progresión lenta, cambios mentales, calambres y temblor; la de anticuerpos anti-Hu, si hay varios sistemas neuronales

afectados o sospecha de síndrome paraneoplásico; la de anticuerpos anti-HTLV1, en caso de que existan factores de riesgo de paraparesia espástica tropical; la de aminoácidos de cadena muy larga en suero, si la edad de inicio es joven con fenotipo de motoneurona superior, polineuropatía axonal e insuficiencia suprarrenal; el análisis del gen receptor de andrógeno, en casos de inicio a una edad temprana, ginecomastia y neuropatía sensitiva, y, por último, el análisis genético, en caso de que existan antecedentes familiares o una edad de inicio joven<sup>3,21,22,29,30</sup>.

Hasta la fecha no hay marcadores bioquímicos fiables de enfermedad, pero su búsqueda es intensa. Se han propuesto la cistatina C, la transtiretina y la proteína C reactiva en LCR, así como la transferrina y la ferritina; la proteína TDP-43 y la ubiquilina 2, entre otros, están en estudio<sup>33</sup>.

### Análisis genéticos

En casos familiares de fenotipo clásico está indicado el análisis del gen *SOD1*. Si éste es normal, los de *TARDBP*, *FUS* y *ANG*; es si negativo, se deberán considerar otros descritos. No es recomendable el análisis en casos esporádicos, a menos que tengan el fenotipo D90A u otro sospechoso, aunque algunos recomiendan hacer un análisis en casos con padres fallecidos tempranamente. La mutación D90A es la única de *SOD1* que es recesiva y se ha encontrado en casos aparentemente esporádicos. El fenotipo D90A es una ELA de presentación asimétrica en las extremidades inferiores, lentamente ascendente, que tarda 4 años en aparecer en los miembros superiores. El análisis del gen de *VAPB* es apropiado en el fenotipo de atrofia muscular espinal de inicio adulto, el de *SETX*, en fenotipos de atrofia muscular espinal de inicio adolescente con piramidalismo, y el de la alsina, en fenotipos juveniles con afectación predominante de motoneurona superior. El consejo o el asesoramiento genético debe anteceder y acompañar siempre al análisis genético cuando éste deba hacerse<sup>13,14,22</sup>.

### HIPÓTESIS PATOGENICAS

El actual entendimiento actual de la neurodegeneración que se produce en la ELA sugiere que los procesos patogénicos primarios probablemente sean diversos, con posibles condicionantes genéticos y epigenéticos. La no resolución natural del proceso inicial desencadena otros procesos patogénicos que, retroalimentándose, llevan a la neurodegeneración. Alteraciones en el funcionamiento de miARN y en el procesamiento de proteínas anómalas parecen estar entre los procesos más importantes, quizá fundamentales. La interacción multi-

factorial con excitotoxicidad, estrés oxidativo, agregación proteica y daños a procesos celulares importantes, como el secretorio del retículo endoplásmico, el transporte axoplásmico y el metabolismo energético mitocondrial, pueden acabar en muerte celular por apoptosis. La glía activada contribuye a la lesión motoneuronal, así como, probablemente, a su propagación. A continuación se describen evidencias de estos mecanismos<sup>34-36</sup>.

### Excitotoxicidad

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del SNC. Sus receptores inotrópicos y metabotrópicos son altamente complejos y su estimulación inicia procesos diversos. Se llama "excitotoxicidad" a la lesión neuronal inducida por una excesiva estimulación de receptores que conlleva una alteración de la homeostasis del calcio y una excesiva producción de radicales libres. Las motoneuronas son particularmente susceptibles a esta toxicidad a través de la activación de receptores inotrópicos del ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), cuya subunidad GluR2 determina su permeabilidad al calcio. Agonistas del receptor AMPA inducen neurodegeneración. Evidencias de excitotoxicidad en ELA son, entre otras, que la principal proteína transportadora-recaptadora de glutamato por astrogliá, EAAT2, poco expresada en algunos pacientes, y que el nivel de glutamato en el LCR pueden ser altos. La mutación de *SOD1* altera la expresión de GluR2 y reduce la de EAAT2. Recientemente, se han descrito alteraciones en la edición de ARNm de GluR2 y EAAT2 en motoneuronas espinales de pacientes. El fármaco riluzol, que reduce la liberación presináptica de glutamato, prolonga la supervivencia de los pacientes y del ratón transgénico *SOD1*<sup>34-37</sup>.

### Estrés oxidativo

Los efectos del estrés oxidativo en células que no se dividen pueden ser acumulativos, y la lesión celular por radicales libres puede ser una causa mayor de deterioro de la función neuronal en relación con la edad. En el LCR y estudios post mórtem de pacientes con ELA se observan cambios que representan efectos de lesión por radicales libres<sup>34,36,38</sup>.

La *SOD1* funciona normalmente como una dismutasa, convirtiendo radicales libres superóxido, producidos por la fosforilación oxidativa mitocondrial, en peróxido de oxígeno, a su vez removido por otras enzimas. El superóxido es una molécula altamente activa e inestable que causa oxidación de los constituyentes celulares, bien directamente o a través de derivados estables tóxicos. La *SOD1* contiene un átomo de cobre en el sitio activo, alternativa-

mente reducido y oxidado por superóxido, y un átomo de cinc, que estabiliza o revierte el estado reducido, y cuyo papel en la enfermedad no se conoce<sup>34,36,38</sup>.

Se discute el mecanismo preciso por el cual la SOD1 mutada llega a ser tóxica, al parecer, por ganancia de función. Ésta puede deberse a su capacidad para generar superóxido, para dañar transporte axoplásmico, mitocondrias y receptores EAT2 gliales, para inhibir la respuesta genética celular antioxidante regulada por el factor de transcripción nrf2 o para, en agregados, secuestrar proteínas y sobrecargar los sistemas de degradación proteica. Efectos tóxicos de SOD1 oxidada en la enfermedad esporádica también han sido descritos<sup>34,36,38</sup>.

En la ELA esporádica, con agregados de TDP-43 y no de SOD1, hay una creciente evidencia de la relación entre el estrés oxidativo, el del retículo endoplásmico y el plegamiento anómalo de proteínas, así como de la oxidación temprana de ARNm de proteínas relacionadas con biosíntesis y plegamiento proteico, ubicuitinado proteosomal y función lisosomal, lo que sugiere que el estrés oxidativo produce alteraciones serias de la proteostasis. Signos y consecuencias de este estrés están muy presentes en las enfermedades neurodegenerativas, en la ELA esporádica y en la familiar SOD1, pero queda por determinar si son causa, resultado o epifenómeno de otros procesos patológicos<sup>34,36,38</sup>.

### Disfunción mitocondrial

Propiedades conocidas de las mitocondrias son la generación de trifosfato de adenosina (ATP), la neutralización y la homeostasis de calcio intracelular, la generación regulada de radicales libres y la participación de la muerte celular por apoptosis. La alta carga metabólica de las motoneuronas y su consecuente dependencia de la fosforilación oxidativa las hacen particularmente vulnerables a la pérdida de función mitocondrial. Anomalías mitocondriales significativas, morfológicas y funcionales son observadas ya en fases precoces de la enfermedad esporádica y familiar<sup>39</sup>.

La SOD1 está no sólo en el citoplasma sino también en el espacio intermembranoso mitocondrial. En motoneuronas espinales del ratón transgénico y de pacientes se han observado acumulaciones de agregados proteicos en el espacio intermembranoso y sobre la membrana externa mitocondriales. La afectación del poro de transición mitocondrial produce la liberación no regulada de citocromo C proapoptósico al citoplasma. El bloqueo del proceso apoptósico mitocondrial en el ratón SOD1 preserva la viabilidad y la función motoneuronales. Los agregados afectan también al mecanis-

mo importador proteico y a la homeostasis del calcio. El exceso de radicales libres en el espacio intermembranoso interfiere en la cadena respiratoria generadora de ATP. Los agregados proteicos lo hacen en el transporte axoplásmico de mitocondrias, incrementando así el déficit energético celular distal. Su presencia predominante en las terminales presinápticas axonales favorece la hipótesis de axonopatía motora de tipo *dying-back* ('muerte retrógrada') como forma patogénica inicial de lesión neuronal. La disfunción mitocondrial puede ser el punto convergente de diferentes vías patogénicas que terminan con el colapso celular<sup>34-36,39</sup>.

### Alteraciones del citoesqueleto y transporte axonal

Los neurofilamentos son las proteínas estructurales más abundantes en las grandes células. Mantienen el tamaño celular, el calibre y el transporte axonales. Se forman en el cuerpo celular y se mueven a lo largo del axón por transporte anterógrado lento. Las motoneuronas, de hasta 1 m de longitud, son altamente dependientes de un eficiente sistema de transporte intracelular anterógrado y retrógrado. La acumulación y el ensamblado anormal de neurofilamentos son característicos de la ELA. El 1% de los casos esporádicos tienen mutaciones en el gen del neurofilamento pesado. El ratón SOD1 muestra alteraciones en la organización de neurofilamentos y transporte alterado meses antes del inicio de la enfermedad. Mutaciones en la dinactina, motor del transporte retrógrado, causan una enfermedad de segunda motoneurona progresiva. Mutaciones en la cinesina, motor del transporte anterógrado, pueden causar paraparesia espástica. En pacientes con enfermedad esporádica se han descrito polimorfismos simples en genes relacionados con el transporte axoplásmico (*Kifap3* y *Elp3*). Las alteraciones en el transporte axonal pueden ser causa, resultado o epifenómeno del proceso neurodegenerativo<sup>34-36,40</sup>.

### Agregados proteicos y alteraciones en sistemas correctores de proteínas anómalas

El plegamiento anómalo y la agregación de proteínas intracelulares son fenómenos comunes observados en los trastornos neurodegenerativos, como son los ovillos neurofibrilares de proteína tau de la enfermedad de Alzheimer o los cuerpos de Lewy con  $\alpha$ -sinucleína de la enfermedad de Parkinson. En la ELA esporádica, los agregados son de TDP-43 y, algo descubierto recientemente, ubicuilina 2; también en su continuo patológico, la DFT por degeneración lobar frontotemporal presenta inclusiones ubicuitinadas. En la ELA por SOD1, FUS y TDP-43 los agregados están constituidos por proteínas SOD1, FUS y TDP-43 mutadas, respectivamente<sup>12,15</sup>.

La SOD1 mutada, la más estudiada, forma inclusiones citoplásmicas antes del inicio de la debilidad. Los agregados se forman a partir de dímeros y oligómeros que presentan un plegamiento anómalo, cuando los mecanismos correctores del mismo están sobrecargados. En los agregados por TDP-43, la proteína muestra evidencias de procesamiento deficiente, y terminales C hiperfosforilados y ubiquitinados y, en casos familiares, mutados<sup>12</sup>. Los agregados pueden secuestrar proteínas necesarias para la supervivencia neuronal, como chaperonas y antiapoptósicas bcl2, alterar el transporte axoplásmico y el metabolismo energético mitocondrial, aumentar el estado tóxico celular por sobrecarga de los sistemas de respuesta, reparación o destrucción de proteínas con plegamiento anómalo o anormales (reticular endoplásmico, ubiquitin-proteasomal y autofágico), o bien, menos probable, ser directamente tóxicos, provocando una química aberrante intracelular<sup>41-44</sup>. La reciente descripción de la presencia de ubiquilina 2, proteína chaperona que presenta proteínas alteradas al sistema proteasomal, en los agregados resalta el papel patogénico que puede tener la alteración de los sistemas de reparación o destrucción proteica<sup>15</sup>.

### **TDP-43 y defectos en el procesamiento de ARN**

El descubrimiento de la TDP-43 como componente principal de los agregados ha abierto una importante vía de investigación. La forma familiar por mutación muestra que la alteración proteica es patógena por sí misma.

La proteína natural es nuclear, pero viaja entre el núcleo y el citoplasma. De 43 kd, consta de 414 aminoácidos y contiene dos lugares de reconocimiento de ARN y una región terminal C que le permite unirse a ADN de hebra única, a ARN, a proteínas y a ribonucleoproteínas. Con funciones muy diversas que están siendo descifradas, participa en la regulación de la transcripción, del montaje y del transporte de ARN, en la maduración y en la estabilización de ARNm, y en el procesamiento de miARN. Necesaria para el normal desarrollo y en respuesta a lesión neuronal, interviene en la plasticidad neuronal, en el mantenimiento de la integridad dendrítica, en la división celular y en la apoptosis. La importancia de las alteraciones del ARN en la patogénesis de la enfermedad está también apoyada por la mutación de la nucleoproteína FUS en la ELA<sub>f6</sub>, así como de otras proteínas implicadas en la biología del ARN, como la angiogenina, la senatxina o la ataxina 2<sup>12,45,46</sup>.

La compleja regulación del procesamiento de ARN, y específicamente de los cientos de miARN, es objeto de numerosas investigaciones. Los miARN son hebras cortas de ARN no codificante que degradan ARNm, regulando así el desarrollo y la degeneración neuronales. Su activi-

dad es necesaria para la supervivencia de las motoneuronas. Ratones que no procesan miARN en sus motoneuronas espinales desarrollan rápidamente una enfermedad de segunda motoneurona, por excesiva expresión de la subunidad pesada de neurofilamento, diana regulada por un miARN específico<sup>47</sup>. En la actualidad, se están implicando alteraciones en el procesamiento del ARN y del miARN en otras enfermedades neurodegenerativas.

A las entidades con inclusiones TDP-43 (ELA, DFT con inclusiones ubiquitinadas y otras menos frecuentes) se les propone el término "proteínopatías TDP-43". El fenotipo podría depender del diferente procesamiento proteolítico de los fragmentos C. Se dilucidan los mecanismos precisos por los que la TDP-43 alterada produce la enfermedad, su origen y su relación con los mecanismos patogénicos anteriormente descritos<sup>12,34-36,45-47</sup>. Su comportamiento, prono a la agregación, ha sido comparado al de los priones, lo que sugiere prionopatías<sup>48</sup>.

### **Astroцитos, microglia y neuroinflamación**

Los astroцитos y la microglia activada parecen tener importancia en la patogénesis o en la propagación del proceso de enfermedad. *In vitro*, motoneuronas con SOD1 mutado pueden escapar de enfermar si son rodeadas por un número suficiente de astroцитos normales; motoneuronas normales rodeadas por astroцитos con SOD1 mutado desarrollan signos patológicos con depósitos. La disminución en la expresión de SOD1 mutado en astroцитos o el aumento de astroцитos normales prolonga la supervivencia en el animal quimera transgénico. La expresión de la SOD1 mutada en las neuronas parece determinar el inicio de la enfermedad, mientras que su expresión en las células gliales afecta a la progresión. La proteína mutada puede causar neurotoxicidad indirectamente al perturbar la función de células no neuronales, al disminuir su aporte neurotrófico a las neuronas y su liberación del recaptador de glutamato EAAT2, al liberar radicales libres u otros factores tóxicos, o al activar la microglia<sup>49,50</sup>. Recientemente, astroцитos obtenidos de tejido post mórtem de pacientes, con enfermedad familiar o esporádica, han mostrado ser tóxicos para motoneuronas en cultivo<sup>51</sup>.

La microglia está compuesta por células inmunocompetentes y fagocíticas que, activadas, liberan moléculas potencialmente citotóxicas. Hay proliferación de microglia activada en las astas anteriores del ratón SOD1, desde antes del inicio de los síntomas, y de humanos. La enfermedad suele comenzar focalmente y extenderse a grupos adyacentes de motoneuronas. Se está estudiando qué moléculas contribuyen a esta propagación, y las liberadas por microglia activada son candidatas plausibles.



Las citocinas proinflamatorias factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y FasL están elevadas en la médula espinal del ratón transgénico y de pacientes. La activación microglial aumenta con la progresión de la enfermedad y está asociada a una alteración en la producción de factores tóxicos pero también de otros neurotróficos. Están en estudio los mecanismos de modulación de la neuroinflamación, que, en determinados momentos o circunstancias aún por esclarecer, podría ser beneficiosa o dañina. La contribución al proceso de enfermedad de otras células gliales, como las NG2, los oligodendrocitos y las células de Schwann, y la respuesta adaptativa del propio sistema inmune están siendo también investigadas<sup>34-36,49,50</sup>.

La intervención de células no neuronales hace que la ELA sea considerada como una enfermedad no específica de un solo tipo celular, la motoneurona. La influencia de las células gliales en el proceso tiene importancia en el desarrollo de intervenciones terapéuticas, farmacológicas o celulares.

### **Causas exógenas: retrovirus, $\beta$ -metilamino-L-alanina y dietas**

La causa o las causas primarias del proceso neurodegenerativo no se conocen. Se ha descrito la presencia de transcriptasa inversa en suero de pacientes con ELA a niveles comparables a los de aquéllos infectados por VIH, pero se desconocen la fuente y el significado de los elementos retrovirales. Su presencia en familiares de primer grado sugirió que podría derivar de retrovirus heredados. Recientemente se han identificado *loci* activos de un retrovirus endógeno humano (HERV-K) de expresión en neuronas corticales de pacientes con ELA, con un patrón de expresión específico y transcripción de *locus* único 7q34-7q36.1. La expresión de HERV-K se correlaciona fuertemente con la presencia de TDP-43, también involucrada en silenciar provirus. Se han identificado HERV en otras afecciones neurológicas, pero aún se está investigando su relación causal con la enfermedad<sup>52</sup>.

El aminoácido neurotóxico no proteico BMAA, producido por algunos tipos de cianobacterias, entre ellas las simbióticas con las raíces de cicadas de la isla de Guam y en ambientes diversos desde acuosos a secos en todo el mundo, está siendo investigado como posible causa de enfermedad. Proteínas con BMAA incorporada han sido detectadas en altas concentraciones en cerebros post mórtem de pacientes con ELA y con enfermedad de Alzheimer pero no en controles. Sujetos que desarrollan estos tipos de neurodegeneración podrían tener incapacidad genética para prevenir la acumulación de BMAA en proteína cerebral, debido a que su patrón de degeneración depende de la base poligénica

individual. La presencia de BMAA en tejido cerebral es aún controvertida<sup>53</sup>.

La frecuencia de la enfermedad en futbolistas ha promovido el estudio del posible efecto excitotóxico de dietas ricas en aminoácidos de cadena ramificada (BCAA). En el ratón, la dieta prolongada con BCAA parece producir hiperexcitabilidad de las motoneuronas corticales, similar a la observada en el ratón transgénico, y síntomas de enfermedad dependiente de dosis. Los hallazgos no están confirmados<sup>54</sup>.

### **Singularidad neuronal**

Existe una vulnerabilidad selectiva relativa de las motoneuronas que las puede predisponer a la degeneración en la ELA. Son las células más grandes del organismo, a excepción del óvulo, y alteraciones en su metabolismo energético mitocondrial o en su sistema de transporte pueden ser determinantes. A diferencia de otros grupos neuronales, las motoneuronas tienen una alta preponderancia de receptores AMPA sin subunidad GluR2, permeables al calcio, lo que las hace particularmente sensibles a la toxicidad glutamatérgica. También difieren de otras neuronas por tener una menor expresión de proteínas secuestradoras de calcio, parvalbúmina y calbindina, así como un alto umbral para provocar la respuesta citoprotectora HSP o de golpe de calor, y ser las únicas que terminan fuera de la barrera hematoencefálica (BHE). Por último, las actividades de TDP-43 y FUS son moduladas por proteínas que interactúan de maneras específicas según el tipo celular. Actualmente se está estudiando cuáles son específicas de las motoneuronas<sup>36,38,45,55</sup>.

### **TRATAMIENTO ETIOPATOGÉNICO**

Se han ensayado numerosas sustancias con potencial de interferencia en posibles mecanismos patogénicos de enfermedad, pero sólo el riluzol ha demostrado enlentecer su curso<sup>22,56</sup>. A continuación se comentan ensayos en fase II/III de los últimos años que ofrecen datos sobre la patogenia de la enfermedad y los que actualmente están en marcha. Están agrupados en un intento de clasificación simple por el potencial mecanismo de acción del fármaco, aunque en algunos es complejo, ya que afecta a varios procesos o no está bien establecido.

#### **Agentes antiexcitotóxicos**

##### **Riluzol**

Originalmente era un anticonvulsivo. Inhibe la liberación presináptica de glutamato y reduce la lesión neuronal en

modelos experimentales. Su efecto parece deberse al bloqueo de canales de sodio dependientes de voltaje, al estímulo de una vía de transducción de señal dependiente de una proteína G y a la inhibición no competitiva de receptores glutamatérgicos AMPA y de *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Aumentó la supervivencia del posterior ratón SOD1. Dos ensayos, uno con 155 y otro con 959 pacientes, demostraron que dosis de 50 mg/12 h redujeron el riesgo de muerte un 35%, equivalente a prolongar la supervivencia 3 meses a los 18 meses de tratamiento. Tres estudios retrospectivos parecen indicar que la supervivencia a lo largo de toda la enfermedad podría aumentar de 6 a 20 meses si el riluzol se toma desde el inicio de la enfermedad. Los efectos secundarios son poco frecuentes: náuseas, fatiga, somnolencia o elevación de transaminasa alanina aminotransferasa (ALT). Es aconsejable su monitorización en los primeros meses<sup>56,57</sup>.

### Ensayos fallidos

- **Gabapentina:** análogo del ácido gammaminobutírico (GABA) con acción supuestamente antilutamatérgica, que mostró beneficio en el ratón SOD1, pero un ensayo con 204 pacientes y dosis de 3,4 g/día durante 9 meses no demostró que tuviera un efecto positivo<sup>58</sup>.
- **Topiramato:** bloquea la activación kainato del receptor AMPA y es neuroprotector en cultivos, pero en un ensayo con 296 pacientes y dosis de 800 mg/día durante 12 meses no mostró eficacia<sup>58</sup>.
- **Celecoxib:** inhibidor de la ciclooxigenasa (COX)-2, protege a las motoneuronas de la excitotoxicidad en cultivos y prolonga la supervivencia del ratón SOD1. Un ensayo con 300 pacientes y dosis de 800 mg/día durante 12 meses no mostró beneficio<sup>58</sup>.
- **Memantina:** antagonista de los receptores NMDA; en estudios animales limitados y en dos ensayos doble ciego, uno con 63 pacientes y otro con 47, no mostró eficacia<sup>59,60</sup>. Otros fármacos ensayados en estudios de bajo poder estadístico son el dextrometorfano, la lamotrigina y el verapamilo<sup>58,59</sup>.
- **Talampanel:** modulador no competitivo de los receptores AMPA; prolonga la supervivencia del ratón SOD1. Un ensayo internacional con 559 pacientes y dosis de 75 y 150 mg/día durante 12 meses no mostró beneficio<sup>59,61</sup>.

### Ensayos en curso

- **Ceftriaxona:** estimula la expresión del transportador de glutamato EAAT2; es neuroprotector *in vitro* y aumenta la supervivencia del ratón SOD1. Un ensayo de diseño adaptativo con 600 pacientes y dosis de 1 y 2 g/día terminará en 2012<sup>59,61</sup>.

- **NAALDasa:** inhibidor de la GCP2, disminuye la producción de glutamato e inhibe su liberación. Otro inhibidor aumentó la supervivencia del ratón SOD1. Se está a la espera de obtener datos sobre tolerancia y farmacocinética en humanos.

### Factores neurotróficos

El déficit de un factor neurotrófico podría llevar al fallo neuronal. Varios factores han mostrado eficacia en modelos de lesión motoneuronal y en el ratón SOD1 pero no en humanos. Sin un biomarcador fiable, no está claro si ello es debido a ineficacia, a concentraciones subterapéuticas en el sistema nervioso por difícil acceso o neutralización periférica por anticuerpos o proteínas de unión, o por inadecuación del modelo animal. Se están ensayando nuevas formas de acceso al sistema nervioso, como son inyecciones directas, vectores virales y células troncales programadas para liberar factores neurotróficos. Se desconoce el factor o los factores fundamentales del sistema motoneuronal.

### Ensayos fallidos

- **Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF):** un ensayo con 1.135 pacientes y dosis subcutáneas durante 9 meses no mostró efectividad. En dos pequeños ensayos sin poder estadístico se administró por vía intratecal. La terapia génica en el ratón DOD1 fue negativa. El receptor de BDNF p75 puede inducir apoptosis y cuestiona el racional uso de BDNF en la ELA<sup>59,62</sup>.
- **Factor neurotrófico ciliar (CNTF):** dos ensayos con 570 y 730 pacientes y dosis subcutáneas no mostraron beneficio<sup>59,62</sup>.
- **Xaliproden:** compuesto con afinidad por el receptor 5-HT1A y actividad neurotrófica *in vitro*. Un ensayo con 1.210 pacientes con riluzol y otro con 867 sin este fármaco no mostraron beneficio<sup>56,58</sup>.
- **Factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGF-1):** polipéptido que promueve la supervivencia de motoneuronas en cultivos, su crecimiento y regeneración axonal, y la reinervación muscular, y reduce su apoptosis. En un ensayo norteamericano con 266 pacientes enlenteció el deterioro funcional. Un ensayo europeo con 183 pacientes fue negativo. Un tercer y último ensayo con 330 participantes y dosis subcutáneas de 0,1 mg/kg/día durante 24 meses no ha mostrado beneficio<sup>59,62</sup>.
- **Hormona de crecimiento (GH):** regula la expresión de IGF-1. Un ensayo con 75 pacientes y dosis de 0,1 mg/kg subcutáneos, 3 días a la semana, no mostró beneficio. Otro ensayo doble ciego recién

te con 40 pacientes y dosis de 2-8 UI en días alternos tampoco ha mostrado beneficio<sup>63</sup>.

- **Eritropoyetina:** parece estimular señales de supervivencia e inhibir la neuroinflamación y la apoptosis. Un ensayo piloto de bajo poder estadístico, con 23 pacientes y dosis de 40.000 U/15 días durante 2 años no mostró un claro beneficio<sup>62</sup>.
- **Factor de crecimiento de colonias de granulocitos (G-CSF):** citocina con efecto neuroprotector y neurotrófico, y posiblemente antiinflamatorio, como la eritropoyetina. Dos ensayos de bajo poder estadístico, uno abierto con 24 pacientes y cuatro dosis en intervalos de 3 meses y otro doble ciego con 39 pacientes, no mostraron un claro beneficio. Se necesitan estudios con una muestra suficiente<sup>35, 62, 64</sup>.

### Ensayos en curso

- **Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF):** interviene en el desarrollo de los sistemas vascular y nervioso, y tiene efectos neuroprotectores. Su delección genética en el ratón produce enfermedad de motoneurona. En el ratón SOD1 retrasa la progresión y aumenta la supervivencia. Están en marcha dos ensayos clínicos en fase I/II y con administración intracerebroventricular por bomba de infusión<sup>59, 61, 62</sup>.
- **AAV-IGF1:** el gran tamaño molecular del IGF-1 dificulta su penetración de la BHE y por ello se ensaya su administración a través de virus adenoasociados con el gen transgénico *IGF-1* (AAV-IGF1), en inyección intramuscular, intracerebroventricular o directamente en tejido encefálico en animales modelo. Su efecto parece beneficioso, pero está por determinar su seguridad, dosificación y farmacocinética en humanos<sup>62</sup>.

### Agentes antioxidantes

Hasta ahora la terapia antioxidante no ha dado resultados positivos. Es probable que su acción intracelular y clínica beneficiosa necesite de la acción combinada de varios compuestos actuando simultáneamente sobre diferentes puntos del circuito oxidativo para dificultar así la circunvalación del bloqueo de un solo punto.

### Ensayos fallidos

- **Alfatocoferol:** la vitamina E retrasa el inicio y la progresión en el ratón SOD1. Dos ensayos clínicos, uno con 289 pacientes y dosis de 1 g/día y otro con 160 pacientes y dosis de 5 g/día, no mostraron eficacia<sup>58</sup>.
- **N-acetilcisteína:** neutralizador de radicales libres; mejora la supervivencia del ratón SOD1. Un

ensayo con 111 pacientes y dosis subcutáneas de 50 mg/kg/día no mostró eficacia<sup>58</sup>.

- **Coenzima Q10:** cofactor de la cadena respiratoria mitocondrial y potente antioxidante en membranas; mejoró la supervivencia del ratón SOD1. Un ensayo con 185 pacientes y dosis de 1,8 y 2,7 g/día durante 9 días no mostró beneficio<sup>35, 58, 62</sup>.

### Ensayos en curso

- **Edaravone:** compuesto novel neutralizante de radicales libres y neuroprotector *in vitro*; mostró beneficio en el ratón transgénico. Un ensayo abierto con 20 pacientes mostró buena tolerancia en administración intravenosa y una aparente mejoría en la escala funcional. Un ensayo japonés en fase III está pendiente de obtener resultados<sup>58, 62</sup>.
- **AEOL 10150:** manganoporfirina catalítica que neutraliza radicales libres; aumentó la supervivencia del ratón SOD1 un 200%. Varios ensayos en fase I han terminado<sup>58, 62</sup>.

### Agentes que promueven la función mitocondrial

El importante papel que la integridad mitocondrial tiene en el mantenimiento del metabolismo energético y en la homeostasis celular y, en el caso de estrés celular incontrolable, en el desencadenamiento de la apoptosis hace que se intenten terapias encaminadas a facilitar o preservar sus diferentes funciones.

### Ensayos en curso

- **Creatina:** intercambiador energético necesario para la producción de ATP mitocondrial. En el ratón SOD1 prolongó la supervivencia. En un ensayo con 175 pacientes y dosis de 10 g/día no se observó beneficio. Tampoco en otro con 104 pacientes y dosis de 20 mg/día durante 5 días, seguidos de 5 g/día. Se ha iniciado un ensayo con 60 pacientes y dosis de 30 g/día en combinación con tamoxifeno. Esa dosis ha mostrado, por RM espectroscópica, que incrementa la concentración de creatina y disminuye la de glutamato en el cerebro<sup>59</sup>.
- **Olesoxime:** antes TRO19622, es un compuesto similar al colesterol que promueve la supervivencia motoneuronal y la regeneración nerviosa en múltiples paradigmas. Retrasa el inicio de enfermedad y aumenta la supervivencia del ratón SOD1. Su efecto parece deberse a su afinidad con el poro de transición de permeabilidad mitocondrial (mPTP), modulando así su apertura. En condiciones de estrés celular incontrolado, el mPTP pierde su apertura

regulada y deja pasar iones y metabolitos, perdiendo así gradiente electroquímico y producción energética, con lo que deforma la mitocondria, libera citocromo C e inicia la apoptosis<sup>65</sup>.

Con buena tolerancia y seguridad, un ensayo multinacional en fase II/III en 15 centros europeos en el que 510 pacientes, 67 de ellos españoles, han recibido 330 mg/día o placebo durante 12 a 18 meses ha terminado. Sus resultados se conocerán a finales de 2011.

- **Dexpramipexol:** el pramipexol es un agonista dopaminérgico usado en la enfermedad de Parkinson que disminuye el estrés oxidativo, mantiene la función mitocondrial y tiene un efecto neuroprotector independiente de su acción dopaminérgica. El dexpramipexol es su enantiómero dextrógiro con poca actividad dopaminérgica y, por ello, tolerado en dosis mucho mayores. Reduce la producción mitocondrial de especies reactivas de oxígeno, previene la liberación de citocromo C e inhibe la activación de caspasas. La base molecular de su neuroprotección está en estudio. Probablemente incrementa la eficiencia mitocondrial en el estrés al interactuar con el complejo V (sintasa de ATP), disminuyendo así la corriente de fuga en la membrana interna, con lo que se ajustaría el acoplamiento entre la cadena de transporte de electrones y la producción de ATP. Es un neuroprotector *in vitro* que prolonga la supervivencia del ratón SOD1<sup>66</sup>. Un ensayo con 102 pacientes mostró buena tolerancia y seguridad, y el deterioro motor pareció disminuir en relación con la dosis<sup>67</sup>. En el verano de 2011 se inició un ensayo internacional con más de 800 pacientes, 61 españoles, y con dosis de 300 mg/día durante 12 a 18 meses.

## Agentes antiapoptóticos

### Ensayos fallidos

- **TCH46:** compuesto que interactúa con la enzima GAPDH para bloquear la apoptosis. Un ensayo con 591 pacientes durante 9 meses no mostró beneficio<sup>61</sup>.
- **Fenilbutirato sódico:** ácido graso de cadena corta; inhibe la desacetilasa de histona regulando la expresión de genes antiapoptóticos y aumenta la supervivencia del ratón SOD1. Un ensayo abierto para determinar la dosis y la seguridad con 40 pacientes no mostró beneficio<sup>58</sup>.
- **Ácido valproico:** otro inhibidor de la desacetilasa de histona, con propiedades neuroprotectoras, antioxidativas, antiapoptóticas y antiexcitotóxicas en estudios preclínicos. Un ensayo de diseño secuen-

cial con 163 pacientes y dosis de 1,5 g/día no mostró beneficio<sup>61</sup>.

- **Minociclina:** tetraciclina que previene la activación microglial e inhibe la formación de caspasas; aumentó la supervivencia en el ratón SOD1. Un ensayo con 412 pacientes y dosis de hasta 400 mg/día durante 9 meses no mostró beneficio. El deterioro fue un 25% mayor en el grupo tratado. Este efecto se relaciona con su posible interacción con el riluzol, con dosis altas o con los efectos adversos<sup>58,59,61</sup>.

### Ensayos en curso

- **Ácido tauroursodeoxicólico:** ácido biliar endógeno con acciones antioxidantes, antiinflamatorias e inhibidoras de la apoptosis; es neuroprotector en modelos experimentales. Es bien tolerado por vía oral, penetra en el LCR en dosis de hasta 50 mg/kg/día. Están en curso ensayos clínicos en fase II<sup>61</sup>.

## Agentes antineuroinflamatorios

### Ensayos fallidos

- **Pentoxifilina:** inhibe la expresión de fosfodiesterasas y del TNF- $\alpha$ . Un ensayo con 400 pacientes y dosis de 1,2 g/día no mostró beneficio<sup>58</sup>.
- **Ácido arúndico (ONO-2506):** homólogo del ácido valproico, es considerado un inhibidor de la activación de astrogliosis. Un ensayo con 400 pacientes y dosis de 1,2 g/día no mostró eficacia<sup>59</sup>.
- **Acetato de glatiramer:** inmunomodulador de células T; mostró efecto beneficioso en el ratón SOD1. Un ensayo con 366 pacientes y dosis de 40 mg/día no mostró beneficio<sup>58</sup>.
- **Talidomida:** sedativo teratógeno reintroducido en el tratamiento de la pérdida de peso por cáncer y sida; puede producir neuropatía periférica irreversible. Con actividad inmunomoduladora por inhibición del TNF- $\alpha$ , incrementó la supervivencia del ratón SOD1. Dos pequeños ensayos con 23 y 37 pacientes no mostraron eficacia y sí efectos secundarios<sup>58,61</sup>.
- **Pioglitazona:** agonista del receptor G y modulador de neuroinflamación; mostró eficacia en el ratón SOD1. Un ensayo con 219 pacientes y dosis de 45 mg/día no mostró beneficio. Otro ensayo con 30 pacientes en combinación con tretinoína está pendiente de obtener resultados.

### Ensayos en marcha

- **Tamoxifeno:** modulador del receptor de estrógeno; puede ser neuroprotector por inhibir la proteí-

na cinasa C y disminuir la gliosis reactiva. Un ensayo con 60 pacientes y dosis de hasta 40 mg/día mostró algún beneficio, pero no ha habido continuación<sup>58</sup>. Está en marcha un ensayo de combinación con creatina<sup>59</sup>.

- **Anakinra:** compuesto recombinante antagonista del receptor de la interleucina (IL)-1; en la actualidad se están estudiando su seguridad y su tolerancia en un estudio abierto con 20 pacientes.

## Agentes frente a agregados proteicos

### Ensayos fallidos

- **Carbonato de litio:** utilizado en el trastorno bipolar, requiere controles del nivel hemático por nefrotoxicidad. Es inhibidor de la GSK3 $\beta$  y estimula la génesis mitocondrial y la autofagia. Un ensayo clínico italiano con 44 pacientes, de diseño muy discutido y que reportó un espectacular beneficio en la supervivencia, promovió estudios mejor diseñados<sup>61</sup>. Un ensayo doble ciego norteamericano, con diseño "tiempo hasta el episodio" y planeado para 250 pacientes, fue interrumpido en el sujeto 84 al determinar en el primer análisis interino la futilidad del tratamiento<sup>68</sup>. Otro ensayo italiano comparó un grupo con niveles terapéuticos en sangre (0,4-0,8 mEq/l) con otro con niveles subterapéuticos (0,2-0,4 mEq/l) para mantener un doble ciego. El ensayo, previsto para 250 pacientes, fue interrumpido en el 171 por la presencia de efectos adversos, por el abandono del tratamiento en 117 sujetos y por no mostrar diferencias en la supervivencia y en la autonomía entre ellos ni con controles históricos<sup>69</sup>. Un ensayo norteamericano abierto con 107 pacientes y niveles de 0,3-0,8 mEq/l mostró, a los 13 meses, que el deterioro de éstos en la escala funcional era mayor que el de 249 controles históricos pareados y que, además, presentaba efectos adversos<sup>70</sup>. Otro estudio abierto *on-line* tampoco ha mostrado eficacia. Un tercer ensayo doble ciego británico con 220 pacientes seguidos durante 18 meses está pendiente de obtener resultados.

### Ensayos en curso

- **Arimoclomol:** derivativo de la hidroxilamina; induce la expresión de la respuesta citoprotectora de las HSP. Éstas son chaperonas de reparación proteica, primera línea de defensa contra las proteínas pronas al agregarse. El arimoclomol prolongó la supervivencia del ratón SOD1. Un ensayo doble ciego en 84 pacientes y dosis de hasta 300 mg/día mostró tolerancia y seguridad. Dos ensayos de efi-

ca, en enfermedad esporádica y en ELAF1, están en marcha<sup>59,61</sup>.

## Nuevas formas de tratamiento

- **GSK 1223249:** anticuerpo monoclonal contra la proteína transmembranosa Nogo-A, inhibidora del crecimiento neurítico; permite la recuperación funcional neuronal. Está en marcha un ensayo en fase I para evaluar su seguridad<sup>59</sup>.
- **CK-2017357:** activa el complejo troponina en la fibra muscular rápida, con lo que incrementa su sensibilidad al calcio, y aumenta la fuerza y la resistencia en animales y sujetos sanos. En ensayos en fase IIa con 67 pacientes ha mostrado tolerancia y un efecto beneficioso relacionado con la dosis. Un ensayo en fase II estudia la seguridad y la tolerancia de dosis repetidas<sup>59</sup>.
- **ACE-031:** proteína que inhibe la GDF-8 (miostatina) y otros reguladores negativos del crecimiento muscular. En animales aumenta la masa muscular y la fuerza. Un ensayo en fase Ib mostró tolerancia y beneficio. Están en curso nuevos ensayos<sup>59</sup>.
- **SB-509:** terapia génica por medio de gen sintetizado para producir VEGF. Un ensayo en fase II con 40 pacientes e inyecciones intramusculares durante 18 meses ha mostrado tolerancia y un posible beneficio. Están en estudio ensayos adicionales.
- **NP001:** compuesto diseñado para regular la activación de macrófagos y cambiar su estado neurotóxico a neuroprotector. Un ensayo en fase I mostró seguridad. Un ensayo en fase II doble ciego, en el que los pacientes reciben 20 inyecciones intravenosas durante 6 meses, estudia la dosis, la seguridad y el efecto.
- **ISIS SOD1Rx:** oligonucleótidos ARN antisentido o de interferencia sintetizados para silenciar el alelo mutante SOD1 dominante. Varios estudios en el ratón transgénico, en diferentes formas de administración, han mostrado efectos beneficiosos. Está en curso un ensayo de seguridad en fase Ib con 32 pacientes con ELAF1 e infusiones intratecales de 12 h<sup>35,59,61</sup>.
- **En fase preclínica:** el miARN-206 retardó la progresión de la enfermedad y promovió la regeneración de sinapsis neuromusculares en el ratón transgénico. En éste, la inhibición transcripcional de SOD1 por proteína C activada retardó la progresión de la enfermedad. Varios modelos de inmunización anti-SOD1 mutado, por vacunación o anticuerpos monoclonales en el animal transgénico, están resultando prometedores, pero se requieren más estudios de seguridad<sup>35,58,59</sup>.
- **Cannabis:** ha mostrado efectos antioxidantes, antiinflamatorios y neuroprotectores en estudios pre-

clínicos, al retrasar el inicio de la enfermedad y prolongar la supervivencia del ratón G93A-SOD1. Posee efectos clínicos aplicables al tratamiento sintomático, como analgesia, relajación muscular, broncodilatación, reducción de saliva, estimulación del apetito e inducción del sueño. Por ello, es razonable pensar que, en ensayo clínico, pudiera enlentecer la progresión y mejorar la calidad de vida de los pacientes<sup>71</sup>.

## DILEMAS DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Los cultivos modelo de mecanismos patogénicos de enfermedad identifican muchos compuestos que pueden interferir en ellos y bastantes reproducen su efecto en el animal SOD1. Sin embargo, hasta ahora no los han reproducido en pacientes. La discrepancia puede deberse a diferencias en la farmacocinética de especies, a la dificultad de establecer dosis equivalentes, a la falta de uniformidad de los estudios animales o a que el modelo animal SOD1 no pueda predecir el efecto en la enfermedad humana. El desarrollo de cultivos y animales modelo que reproduzcan las proteinopatías TDP-43 y ubiquilina 2 van a acelerar el hallazgo de terapias efectivas. Hay ya guías para tipificar los estudios preclínicos y se ha avanzado en la metodología de los ensayos clínicos. No hay marcador biológico de la enfermedad y, por ello, un factor limitante es la falta de una variable primaria que no requiera un número alto de pacientes y un tiempo largo de observación en el ensayo para ser eficaz. Los más usados hoy son el deterioro funcional medido por escalas como la *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-revised* (ALSF<sub>RS</sub>)<sup>59,72</sup>, el deterioro cuantificado de la fuerza isométrica máxima medido por la contracción isométrica voluntaria máxima (MVIC, del inglés *maximum voluntary isometric contraction*)<sup>73</sup>, el deterioro de la capacidad vital forzada y la supervivencia. Baterías de test motores tipificados cronometrados pueden también cuantificar el deterioro motor<sup>74,75</sup>. Todos tienen ventajas e inconvenientes.

Deben realizarse ensayos en fase II con tamaño de muestra pequeño para conocer la farmacocinética, la dosificación óptima, y la tolerancia y seguridad, y no para descartar con bajo poder estadístico un posible efecto moderado. Se ha ensayado el uso de controles históricos pareados o en periodo de observación preensayo. Sin embargo, la historia natural está cambiando a mejor con los avances en el tratamiento sintomático, lo que puede dificultar ese diseño. Los ensayos en fase III siempre deben ser doble ciego, pero con diseños innovadores en fase II/III están permitiendo resultados más rápidos. Entre ellos, los de tiempo hasta el episodio con análisis interinos para la futilidad, como el ensayo ame-

ricano con litio y el secuencial aleatorizado con análisis interinos o de árbol de Navidad, como en los estudios de creatina y ácido valproico. Diseños adaptativos multiestadios, como el de ceftriaxona, acortan tiempos de fases. Otros de selección multifármacos pueden permitir elegir entre varios el mejor compuesto que debe ser ensayado frente a placebo. Varios ensayos han usado un proceso de aleatorización 2:1 para aumentar la posibilidad de tratamiento de los pacientes.

## TRATAMIENTO CON CÉLULAS TRONCALES

El potencial terapéutico restaurador de las células troncales o madre es enorme, pero la forma en que pueden llegar a desarrollarlo todavía está en estudio. Existe una creciente investigación para aclarar los mecanismos de transdiferenciación básica, de su acceso al lugar en el que se precisan, de su supervivencia prolongada y de su funcionalidad específica esperada, así como sobre procesos importantes en el mecanismo restaurador, como son la proliferación y la transdiferenciación de células troncales endógenas, la liberación de factores neurotróficos o inmunomoduladores específicos por parte de las células trasplantadas o administrados de forma sistémica, para asegurar la supervivencia de las células trasplantadas en un entorno probablemente tóxico. Se necesitan más estudios *in vitro* e *in vivo*<sup>35,59,76-78</sup>.

El tipo de célula resultante que se precisa está en discusión. Precusores neuronales pueden no tener futuro. El tiempo que precisarían para sustituir funcionalmente a motoneuronas humanas, con larguísimo axones, las hace inviables actualmente. Los hallazgos del papel de las células gliales en el mantenimiento del sistema motoneuronal y en la progresión de la enfermedad, y sus más cortas proyecciones, parece que convierten a sus precursoras en las células a trasplantar. Está pendiente de conocerse qué factores específicos deben segregarse para, no sólo proteger a motoneurona, sino también para que haya un significativo crecimiento de la misma o reinervación muscular<sup>35,59,76-78</sup>.

También deben ser aclarados la dosificación, el lugar y la forma de administración. El cruce de la BHE es un factor limitante que hoy no está superado. La inyección intramedular puntual, en lugar y tiempo, no parece que pueda ser terapia de células degeneradas a lo largo de todo el eje nervioso. Ensayos con precusores gliales en el ratón SOD1 sugieren que, para que la motoneurona restablezca la conexión neuromuscular, puede necesitar también células troncales intramusculares<sup>35,59,76-78</sup>.

Se han publicado unos pocos ensayos clínicos abiertos, con células troncales autólogas mesenquimatosas, de

médula ósea o hematopoyéticas en inyección intramedular torácica o cervical, en la corteza frontal, o endovascular. La falta de controles, el pequeño tamaño de la muestra, la heterogeneidad de la cohorte, la ausencia de variable primaria fiable y la falta de estudios post mórtem hacen que cualquier conclusión sobre eficacia sea especulativa, e incluso a veces su tolerancia. Se desconoce la supervivencia y seguridad a largo plazo de las células trasplantadas o si desarrollan precozmente signos patogénicos de enfermedad. Están en marcha nuevos ensayos abiertos en fase I/II, con precursores neurales derivados de tejido fetal humano y con células de médula ósea autóloga. Es importante que los pacientes distingan entre ensayos aprobados por comités académicos de ética e investigación y la administración comercial costosa, y a veces adversa, de supuestas células troncales sin eficacia preclínica demostrada por clínicas que se anuncian en Internet<sup>35,59,76-78</sup>.

Las disyuntiva ética sobre el uso de células embrionarias parecía aliviarse con la inducción de células pluripotentes (iPSC) a partir de fibroblastos adultos; sin embargo, su seguridad está aún en entredicho por el desarrollo de neoplasias. Posibles motoneuronas han sido inducidas a partir de fibroblastos de pacientes con ELA<sup>f1</sup>. Su utilidad más próxima parece ser el desarrollo de modelos celulares de enfermedad en sus diferentes formas heterogénicas, para el estudio tanto de la patogenia como de potenciales tratamientos farmacológicos. Su utilidad terapéutica inmediata es dudosa en el estado de investigación actual, ya que es factible que la célula trasplantada desarrolle el proceso neurodegenerativo original<sup>35,59,76-78</sup>.

## TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

En ausencia de un tratamiento etiopatogénico que cure o haga crónica la enfermedad, la máxima atención debe prestarse al abordaje sintomático. Este concepto incluye el alivio o la mejora de cualquier síntoma tratable, la prevención de complicaciones que agraven la situación y la instauración de medidas o procedimientos que tiendan a mantener la autonomía del paciente y su calidad de vida el mayor tiempo y de la mejor forma posibles. Este tratamiento se inicia en el momento de comunicar el diagnóstico y no termina hasta el fallecimiento.

### Equipos multidisciplinarios

La asistencia de los diversos síntomas que va a presentar el paciente a lo largo de su enfermedad requiere la intervención de especialistas en diferentes disciplinas. La situación ideal es la formación de un equipo multidisciplinar, integrado y coordinado, que prevenga o

aborde los problemas con prontitud, evite desplazamientos y esperas contraproducentes, y facilite la intercomunicación entre los especialistas. Estos equipos deben estar formados por profesionales que, de forma vocacional, deseen trabajar, de manera coordinada, con pacientes con ELA. No hay nada más desalentador para un sujeto con una enfermedad como la ELA que notar que un especialista no tiene interés.

El equipo multidisciplinar debe estar formado por un neurólogo, personal de enfermería, un psicólogo, fisioterapeuta, un terapeuta ocupacional y un logopeda especializados que trabajen estrechamente con los pacientes, con la colaboración de un trabajador social, un neumólogo, un gastroendoscopista, un nutricionista, un rehabilitador y un estomatólogo. El apoyo social de voluntarios de asociaciones y fundaciones de pacientes puede ser de ayuda para el paciente y/o su familia. Una atención multidisciplinar bien hecha mejora la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes<sup>22,79-81</sup>.

### Comunicación del diagnóstico

Se ha comentado que el tratamiento se inicia en el momento de comunicar el diagnóstico. Dar el diagnóstico de ELA es una de las tareas más delicadas del acto terapéutico. De cómo se hace depende mucho la forma en que el paciente va a llevar su enfermedad y la relación que establezca con el médico. En un ambiente tranquilo, este último debe saber cuánto conoce el paciente y cuánto desea saber. Debe prepararle para malas noticias: "He estado revisando todas las pruebas y creo que el problema es serio". Si es posible, debe utilizar el nombre de la enfermedad, informando de que es un proceso de curso progresivo y de pronóstico variable. Debe adecuarse al nivel educativo del paciente para explicarle la enfermedad de forma comprensible sin utilizar jerga médica.

No deben hacerse predicciones de muerte a tiempo fijo, ya que esto nunca se sabe con certeza y sólo son una angustiada cuenta atrás. Nunca se debe mentir y no es preciso adelantar posibles verdades que el paciente no pregunta o que no desea conocer en ese primer momento. El pronóstico es altamente variable: algunos afectados sobreviven muchos años (lo iremos viendo). Debe informarse de que no hay cura pero sí muchas investigaciones y tratamientos experimentales. El paciente es el que marca el ritmo y la profundidad del flujo de información. Nunca se ha de adelantar información negativa que el paciente no precisa o desea conocer en ese momento o que puede que no llegue a necesitar nunca. Si él quiere saber, el médico debe explorar y seguir sus reacciones, siendo atento y empático.

Después de las malas noticias, debe presentarle un plan de cuidados y visitas periódicas, y reasegurarle la continuidad de su asistencia a lo largo de su enfermedad. Debe estar abierto al deseo del paciente de una segunda opinión que confirme un diagnóstico así. Walter G. Bradley dice que “la disponibilidad de una segunda opinión ayuda al paciente y a sus familiares a sentir que la puerta está siempre abierta y que el pensamiento inicial del médico no está cerrado a otras posibilidades”. Es importante ganar esta confianza del paciente, darle a conocer que entendemos que pueda buscar “terapias heterodoxas” y que estamos abiertos a que las comente con nosotros, para comprobar que no lo perjudiquen o sean una simple estafa. Debe dársele tiempo a entender y asimilar la información, y las siguientes visitas también son importantes para hablar de su proceso (tabla V).

La cuestión de mantener la vida por medios mecánicos debe hablarse y discutirse abiertamente en el momento oportuno de la fase avanzada de la enfermedad<sup>22,28,79-81</sup>.

### Consejo genético

El consejo genético, la información detallada y considerada sobre los conocimientos de la genética transmisible de la enfermedad existentes en cada momento, es imprescindible antes y después de un análisis genético. Actualmente los datos sobre penetrancia de muchas mutaciones son limitados, por lo que establecer el riesgo de que otros miembros de la familia desarrollen síntomas puede resultar complejo. El test genético presintomático sólo debe hacerse en familiares adultos de primer grado de pacientes con mutación conocida des-

pués de ser informados y aconsejados sobre posibles futuros escenarios y firmar un consentimiento adecuadamente informado. El análisis de familiares menores de 18 años no se considera apropiado mientras la ELA no tenga un tratamiento preventivo. El test prenatal es técnicamente posible en algunas formas de ELAF con alelo causante identificado<sup>13,14,22</sup>.

### Síntomas que deben ser tratados

Los síntomas atribuibles a la ELA que deben ser paliados son debilidad y atrofia, discapacidad funcional, espasticidad, calambres y fasciculaciones, labilidad emocional, disartria, disfagia, espasmo laríngeo, disnea e insuficiencia ventilatoria. Síntomas indirectos que deben ser tratados son alteraciones del sueño y emocionales, fatiga, sialorrea, secreciones mucosas espesas, edemas de piernas, estreñimiento y dolor.

### Debilidad y atrofia

El paciente debe llevar a cabo un plan personalizado de ejercicios físicos activos que va a seguir a lo largo de casi toda su enfermedad desde inmediatamente después del diagnóstico. El programa debe adecuarse periódicamente a su estado físico general y al de sus extremidades o niveles medulares afectados en particular. No podemos revertir el proceso degenerativo, pero sí tratar de mantener el tono, los músculos, sus funciones motoras y su estado físico en general en la mejor situación posible en cada fase de su enfermedad. Un plan de fisioterapia debe incluir tres tipos de ejercicios que deben combinarse:

- Ejercicios de flexibilidad: estiramientos y recorrido articular completo.
- Ejercicios de reforzamiento de tono y fuerza musculares.
- Ejercicios aeróbicos.

Los ejercicios de flexibilidad, estiramientos y recorrido articular completo previenen contracturas dolorosas, disminuyen la espasticidad, cortan los espasmos musculares dolorosos y evitan capsulitis articulares adhesivas dolorosas<sup>80,82,83</sup>.

Un programa de reforzamiento muscular tiene dos objetivos. El primero es “poner en forma” el sistema neuromuscular de una persona generalmente sedentaria, para que su sistema se defienda mejor contra el proceso degenerativo. Es muy probable que la activación del complejo neuromuscular ponga en funcionamiento factores neurotróficos y miotróficos de intercambio y mantenimiento natural del sistema. El segundo objetivo es

**Tabla V. Diez preceptos para comunicar el diagnóstico**

1. Emplear el tiempo necesario sin prisas
2. El paciente no debe estar solo
3. El ambiente debe ser tranquilo y confortable
4. Averiguar primero qué es lo que el paciente conoce ya
5. Preparar al paciente sobre la inminencia de malas noticias
6. Ser atento y esperanzador
7. Tratar de ser empático, escuchar al paciente
8. Explicarle el concepto de un equipo de cuidados multidisciplinar
9. Presentarle un plan de cuidados y de seguimiento periódicos
10. Estar abierto a una segunda opinión y a asesorarle siempre



maximizar la fuerza de los músculos poco o nada afectados en un intento de retrasar el momento en que sus funciones no sean posibles.

Ejercicios de repetición frente a una resistencia moderada aumentan la capacidad de carga original del músculo y mantienen su función durante más tiempo, ya que la pérdida parte de una fuerza inicial mayor. Las sesiones, en manos de un buen fisioterapeuta, no deben agotar al paciente, que debe recuperarse en 30 min. Pueden realizarse a días alternos, para dar tiempo a la recuperación muscular, o alternando extremidades superiores e inferiores y la musculatura respiratoria y la bulbar. Si el desplazamiento es agotador deben programarse ejercicios en el domicilio<sup>80,82,83</sup>.

Por último, un plan de ejercicios aeróbicos ayuda a mejorar la situación cardiorrespiratoria. En caso de paresias importantes, la fisioterapia pasiva debe mantener el recorrido articular y evitar el bloqueo articular, en especial de los hombros. Desde la fase inicial de la enfermedad deben programarse ejercicios de fisioterapia respiratoria. Hay un importante déficit asistencial de fisioterapia continuada para los pacientes con ELA en el medio sanitario español<sup>84</sup>.

### ***Discapacidad funcional***

Aquí es de gran ayuda para el paciente el terapeuta ocupacional especializado. Su trabajo consiste en mejorar el entorno físico del paciente y su habilidad para llevar a cabo las actividades de la vida diaria: evalúa la funcionalidad de las extremidades; acuerda con el paciente la modificación de actividades, las adaptaciones de los entornos domiciliario y laboral, la conservación de la energía y la simplificación de trabajo, y evalúa y asesora en la adaptación de las ayudas técnicas para la movilidad y el control del entorno hoy posibles, algunas muy sofisticadas<sup>80,82,83</sup>. Existe un importante déficit asistencial en este aspecto en el medio sanitario español<sup>84</sup>.

### ***Espasticidad y espasmos musculares***

Se combaten con ejercicios de fisioterapia pasiva de flexibilidad, estiramientos suaves y recorrido articular. Los ejercicios bajo el agua alivian la sensación de rigidez. Conviene evaluar en cada caso los resultados en agua a 32-34 °C y en crioterapia. Siempre que sea posible debe mantenerse la actividad física, sin llegar a los espasmos. Es útil el baclofeno en dosis crecientes de 5-10 mg/semana hasta alcanzar la pauta óptima, variable en cada paciente y momento, aproximadamente de 40 a 120 mg/día; pueden ser necesarias dosis mayores. Si se obtiene una mejoría de la espasticidad muy rápida,

el paciente puede sentirse más inestable inicialmente. De forma alternativa, se puede administrar tizanidina en dosis de 6-24 mg/día o tetrazepam a razón de 100-200 mg/día. En casos de espasticidad intensa y dolorosa se ha usado el baclofeno por bomba intratecal<sup>22,79-81</sup>.

### ***Calambres y fasciculaciones***

Se combaten con los ejercicios de flexibilidad ya descritos e hidroterapia. Si los calambres son dolorosos o persistentes, se ha utilizado sulfato de quinina en dosis de 200 mg/12-24 h, con control electrocardiológico. Un ensayo abierto ha mostrado eficacia del levetiracetam. Masajes suaves, el magnesio, la carbamazepina, la fenitoína y la gabapentina son alternativas no demostradas. No existe un tratamiento farmacológico específico para las fasciculaciones, por lo que conviene rebajar la carga emocional que puede añadirse cuando el paciente las siente<sup>22,79-81</sup>.

### ***Labilidad emocional***

La risa o el llanto inmotivados e incontrolados pueden llegar a ser muy perturbadores tanto para la relación social del paciente y de la familia como para su mismo estado de ánimo; es entonces cuando debe tratarse. Conviene informarles de que no es una alteración emocional sino un signo de la lesión de la motoneurona. Responden bien a pequeñas dosis de amitriptilina (10-50 mg/día por la noche) y, alternativamente, a inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS), como la mirtazapina, la sertralina o el escitalopram; no obstante, deben valorarse los posibles efectos secundarios de cada uno como tratamiento de otros problemas. Recientemente ha mostrado eficacia la combinación de 30 mg de dextrometorfano con 10 mg de sulfato de quinidina, que pronto se comercializará<sup>22,79-81</sup>.

### ***Disartria***

Una dificultad inicial sólo para articular una consonante acaba en anartria. Los pacientes valoran el habla como la función más valiosa que pueden perder. El logopeda, o terapeuta del lenguaje, debe intervenir desde el primer síntoma para enseñar a hacer el mejor uso posible de las capacidades musculares bucofaríngeas, tanto para el habla como para la deglución, en cada momento de la enfermedad. El logopeda asesorará, educará y entrenará al paciente y al cuidador sobre las diferentes ayudas técnicas, como prótesis palatales, tableros de señalización, comunicadores electrónicos, sintetizadores de voz y otras actualmente muy sofisticadas que permiten mantener la comunicación a pacientes anártricos y tetrapléjicos, como son los sistemas informati-

zados de comunicación controlados por el movimiento de cabeza o de los ojos. Todos mejoran muy significativamente la calidad de vida del paciente y de sus cuidadores<sup>22,80,85,86</sup>. Hay un importante déficit asistencial de logopedia y ayudas técnicas para la comunicación en los pacientes con ELA en el medio sanitario español<sup>84</sup>.

### **Disfagia**

El logopeda y el nutricionista, o el personal de enfermería, asesorarán inicialmente en sencillos cambios en los hábitos de comida y en la dieta, como aumentar la concentración, no mezclar alimentos con diferente consistencia, evitar sabores fuertes, usar espesantes para líquidos, realizar la deglución en flexión cervical, llevar a cabo la maniobra de Heimlich en caso de broncoaspiración... Todo ello está encaminado a mantener el peso y a prevenir broncoaspiraciones, que, aunque sean mínimas, producen focos infecciosos y flemas. Cuando la ingesta es difícil y agotadora conviene hacer una gastrostomía endoscópica percutánea. El momento adecuado para ello es cuando el paciente comienza a toser al comer, lo que es indicativo de pequeñas broncoaspiraciones, o cuando hay deshidratación o la pérdida de peso supera el 10%<sup>22,80,87</sup>.

Conviene haber hablado de la técnica con suficiente anterioridad, incluso meses, cuando se está agravando la disfagia inicial, que debe presentarse no como un retroceso (así lo ve el paciente) sino como una ayuda para evitar males mayores. Si la capacidad vital forzada es inferior al 50%, debe instaurarse previamente la ventilación mecánica no invasiva para evitar el riesgo de insuficiencia respiratoria aguda y hacerse con ella. Alternativas a la técnica gastroendoscópica son la radiológica y, en último caso, la quirúrgica. La gastrostomía percutánea es una intervención sencilla y agradecida que, realizada en el momento preciso, mejora significativamente el estado nutricional y la calidad de vida del paciente<sup>22,80,87-89</sup>. Este tratamiento está infrutilizado en los pacientes con ELA en el medio sanitario español<sup>84</sup>.

### **Pérdida de peso**

La malnutrición es frecuente y está infravalorada en los pacientes con ELA. Debe medirse periódicamente el peso y valorar si hay pérdida debida a una atrofia grave o a una deficiente ingesta nutricional por disfagia o falta de ayuda externa, o bien por anorexia secundaria a depresión o como signo de inicio de insuficiencia respiratoria, y buscar paliarla con medidas específicas en cada caso. El endocrinólogo o el nutricionista deben valorar su estado nutricional con periodicidad. A la dieta pueden añadirse suplementos hiperproteicos e

hipercalóricos, vitaminas y minerales para equilibrarla, si la disfagia o la anorexia hacen que el paciente evite los alimentos o si precisa una gastrostomía. Un mal estado nutricional, además de disminuir la energía y la fuerza objetivas del paciente, le hace sentirse peor físicamente y es un determinante negativo en el pronóstico de supervivencia<sup>22,79,80,87,89</sup>.

Estudios recientes indican un posible estado hipermetabólico en la ELA, mitocondrial muscular, y la necesidad de requerimientos energéticos mayores, lo que hace más grave la malnutrición. Se ha descrito una mayor supervivencia en pacientes con niveles altos de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos. Las estatinas han sido relacionadas, y no, con el riesgo de padecer o acelerar la ELA. Hasta que no haya estudios definitivos y un consenso debe valorarse de forma individualizada la actuación terapéutica, teniendo en cuenta la velocidad de progresión de la enfermedad y los riesgos cardiovasculares<sup>90</sup>.

### **Sialorrea**

Producida por la disfagia para la propia saliva, inicialmente puede aliviarse con amitriptilina (10-100 mg/día por la noche), que también ayuda a disminuir la labilidad emocional y a conciliar el sueño, aunque puede agravar la sequedad de las secreciones bronquiales y el estreñimiento. Alternativamente puede administrarse clomipramina (75 mg/día por la noche) o probarse el efecto secundario de algunos IRS, como la sertralina o la mirtazapina. Si la sialorrea se espesa y molesta, puede aumentarse la hidratación y administrarse propranolol o acetilcisteína. De forma alternativa, para la sialorrea pueden probarse parches de hioscina, gotas sublinguales de atropina o benztropina. Si el tratamiento farmacológico es insuficiente, es posible aplicar con precaución inyecciones de toxina botulínica, proceder a la irradiación de las glándulas salivales o usar aparatos de succión. La sialorrea, combinada con la dificultad para abrir la boca para su higiene, acaba siendo un caldo de cultivo de frecuentes infecciones bacterianas o fúngicas. Debe extremarse la higiene oral y conviene que el paciente bulbar sea tratado periódicamente por un estomatólogo<sup>22,79-81,91</sup>.

### **Espasmo laríngeo**

Producido por aducción de las cuerdas vocales, habitualmente es causado por aspiración de líquido o de saliva o por reflujo ácido, y asusta mucho al paciente y a su cuidador. Tragar repetidamente mientras se respira por la nariz suele resolver la crisis en pocos segundos. No amenaza la vida pero, si son frecuentes, debe ser

tratado, ya que produce mucha ansiedad. El lorazepam líquido, aplicado en gotas sublinguales, resulta útil. Si hay síntomas de reflujo gástrico, pueden utilizarse antiácidos u omeprazol y metoclopropamida, sobre todo en pacientes con gastrostomía o capacidad vital reducida<sup>80</sup>.

### **Dolor**

Es un síntoma más frecuente de lo que se cree. En fases terminales puede afectar hasta a una mayoría de los pacientes. El dolor de tipo musculoesquelético es secundario a la atrofia, a la persistencia postural, al tono alterado periarticular, a las contracturas musculares, y a las deformidades y rigideces articulares. Un buen programa de fisioterapia ayuda a evitar muchos de estos síntomas. En el caso del hombro congelado, el dolor puede ser muy intenso, por lo que es mejor prevenirlo con movimientos pasivos de recorrido articular. Los dolores pueden ser tratados con paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos, o con antiespásticos si se deben a espasticidad. El dolor por presión cutánea por inmovilidad debe ser abordado con cambios posturales y de superficies de apoyo, con fisioterapia y masajes, con cuidados de enfermería y tramadol y, si es intenso, con morfina. En casos extremos, se han propuesto la administración de toxina botulínica y la terapia génica<sup>79,80,92</sup>.

### **Fatiga**

Debe ser tratada en función de si la causa es física (por debilidad, dolor o malestar físico, insuficiencia respiratoria, trastornos del sueño o por efecto secundario de fármacos, como el riluzol, entre otros) o mental (por cansancio de la situación, ansiedad o depresión). A veces es el proceso inicial de adecuación al ejercicio terapéutico de una persona sedentaria. Cada causa tiene su propio tratamiento. Pueden ayudar medidas de conservación de la energía y ayudas técnicas, y puede probarse el efecto de fármacos como el modafinilo ( $\leq 300$  mg/día), la amantadina, el bupropión o la piridostigmina, considerando sus posibles efectos secundarios. Si la fatiga es de causa mental, deben evaluarse las actividades de la vida diaria, la psicoterapia y los antidepressivos IRS<sup>22,80,81</sup>.

### **Estreñimiento**

Es un síntoma menor pero muy frecuente debido a la inmovilidad, a nutrición e ingesta de líquidos inadecuadas, y al efecto secundario de fármacos. Debe tenerse en cuenta porque es muy molesto para el paciente y ser tratado adecuadamente aumentando la ingesta de fibra y líquidos (por ejemplo, purés de verduras ricas

en fibra en pacientes disfágicos, salvado de avena, ciruelas y frutas ácidas en ayunas) o empleando los laxantes apropiados en cada caso y enemas<sup>79,80</sup>.

### **Edemas de piernas**

Están producidos por la escasa movilidad. Pueden ser aliviados con ejercicios diarios pasivos de flexibilidad, estiramiento y recorrido articular, con ejercicios activos como pedalear sentado en un aparato de pedales sobre una base estable y de elevación de piernas en extensión, con el empleo de medias elásticas, con masajes de drenaje o con medias de presión controlable. La misma terapia es preventiva de trombosis venosas. Si ésta ocurre, deben administrarse anticoagulantes<sup>22,79,80</sup>.

### **Alteraciones del sueño**

Son frecuentes y de causa diversa. Pueden deberse a dificultad para conciliar el sueño con despertar fácil por preocupaciones relacionadas o no con la enfermedad, y deben ser tratadas con ayuda psicológica. Puede tratarse de despertares producidos por los intentos fallidos de movilizarse en la cama que requieran adaptaciones de la misma o del colchón. En ambos casos se obtienen buenas respuestas con la amitriptilina (10-25 mg), sola o en combinación con un ansiolítico. El insomnio por una depresión encubierta puede aliviarse con psicoterapia y mirtazapina (15 mg), cuyo efecto sedativo resulta útil. Si no hay una buena respuesta, debe considerarse el uso no continuo de hipnóticos como zolpidem (5-10 mg) o difenhidramina (50-100 mg). El síndrome de piernas inquietas puede ser también causa de dificultades para conciliar el sueño<sup>22,79,80</sup>.

### **Alteraciones emocionales y cognitivas**

Un gran número de pacientes sufren una depresión reactiva después del diagnóstico y necesitan apoyo psicológico. Muchos pasarán por alguno o todos los estados emocionales que puede producir la vivencia de una enfermedad incurable (negación, rabia, negociación, depresión y aceptación), y es trabajo de todo el equipo terapéutico hacer que el paciente llegue a la fase de aceptación lo más rápida y menos dolorosamente posible. Las tormentas emocionales por las discapacidades progresivas deberán preverse y prevenirse en la medida en que se pueda. Muchos pacientes describen síntomas depresivos, pero la depresión profunda es infrecuente ( $<10\%$  de los casos). El apoyo psicológico debe estar disponible a lo largo de toda la enfermedad; si se requiere, deben usarse antidepressivos IRS, mirtazapina, venlafaxina o tricíclicos en las dosis precisas. Las alteraciones emocionales también son habitua-

les en el cuidador y deben ser atendidas, ya que influyen en el estado de bienestar del paciente<sup>22,79-81,93</sup>.

Deben distinguirse las alteraciones emocionales, con buena respuesta al tratamiento, de las cognitivas ejecutivas o conductuales, precursoras o no de DFT, con respuesta limitada a la terapia farmacológica o a la psicoterapia. Asimismo, es preciso informar al cuidador sobre las características de las alteraciones cognitivas, que deberán ser tenidas en cuenta en asuntos éticos y legales de la toma de decisiones<sup>4,22,80,81</sup>.

### **Secreciones bronquiales**

Son producidas por una ingesta líquida insuficiente, pequeñas infecciones y poca presión espiratoria. Su tratamiento resulta complicado. Aumentar la ingesta de líquidos, eliminar los productos lácteos e incrementar la hidratación ambiental con humidificadores ayudan a fluidificarlas y facilitan su expectoración. Puede probarse el efecto de dosis variables de mucolíticos como *N*-acetilcisteína (0,6-1,2 g/día) o guaifenesina (1,8-2 g/día) si hay fuerza tusígena, o bien pueden emplearse betabloqueantes como el metoprolol o el propranolol, así como fisioterapia respiratoria y maniobras de ayuda manual para toser y expulsar las flemas matinales mediante percusión torácica en supino lateral. Los actuales aparatos de asistencia para tos (insuflador-exuflador) son extremadamente útiles, sobre todo si hay infección respiratoria aguda. También pueden ayudar los nebulizadores con suero salino y las combinaciones con mucolítico o un anticolinérgico broncodilatador como el ipratropio, la teofilina o, incluso, la furosemida. Las infecciones siempre deberán ser tratadas de forma decidida. Como prevención, desde el inicio de enfermedad, el paciente debe evitar el contacto con personas con infección respiratoria, abandonar el hábito tabáquico, y vacunarse contra el neumococo y anualmente contra la gripe, al igual que su cuidador<sup>22,80,88,94</sup>.

### **Disnea**

La disnea es un síntoma que el médico debe detectar precozmente observando las pausas del paciente al hablar o al moverse. Asusta mucho al paciente, añade ansiedad a su cuadro y lo agrava. Rebajar esta ansiedad informando al paciente de que no necesita mucho esfuerzo para oxigenar bien lo ayudará, así como enseñarle a hacer pausas al hablar para recuperar fuerza, como probablemente ya haga con las extremidades. En caso de crisis de ansiedad o de disnea, suele ser eficaz la administración de 0,5-2,5 mg de lorazepam sublingual. Si la disnea dura más de 30 min, se usarán 2,5 mg de morfina oral o subcutánea. Si se requiere, para el control nocturno pueden añadirse 2,5-5 mg de midazolam. En la dis-

nea crónica, la angustiosa sensación de falta de aire se trata mejor con morfina, empezando por una dosis de 2,5 mg por vía oral o 2 mg por vía subcutánea cada 4-6 h, que se modificará según la respuesta. Si es grave, se empezará con una pauta de 0,5 mg/h por vía intravenosa y también se modificará según la respuesta. Es muy improbable que modificaciones de dosis siguiendo su efecto clínico provoquen depresión respiratoria crítica (evidencia clase IA). Si hay ortopnea o la disnea se acompaña de signos de insuficiencia ventilatoria, el tratamiento debe incluir la asistencia ventilatoria mecánica<sup>22,80,94,95</sup>.

### **Insuficiencia ventilatoria**

Los síntomas o signos de insuficiencia respiratoria (tabla VI) o de hipooxigenación nocturna, como sueño alterado, cefalea matinal y somnolencia diurna, o caída de la capacidad vital forzada, requieren la derivación al neumólogo para la evaluación de la instauración de asistencia ventilatoria mecánica no invasiva (AVMNI) con un aparato de presión positiva intermitente, tipo presión positiva con dos niveles de presión (BiPAP). En la tabla VII se describen criterios específicos propuestos para su instauración<sup>22</sup>. Se han publicado también recomendaciones norteamericanas parecidas<sup>89</sup>.

Los síntomas de insuficiencia respiratoria o de hipooxigenación nocturna pueden aparecer meses o años antes de la insuficiencia respiratoria terminal y afectan significativamente a la calidad de vida del paciente. Inicialmente, 4 h con BiPAP por la noche pueden ser suficientes para normalizar la oximetría nocturna; luego, las sensaciones del paciente o los datos de oximetría determinarán su uso más frecuente. La oxigenoterapia sola debe evitarse, pues puede aumentar la retención de anhídrido carbónico y, por encima de 2 l/min, inhibir el estímulo inspiratorio. La AVMNI reduce los síntomas de hipoventilación, mejora la calidad de vida y prolonga la supervivencia<sup>22,80,89,94</sup>.

Antes de aplicarla, el médico debe hablar y tranquilizar al paciente para facilitar su adaptación y planificar el proceso. El paciente debe conocer la naturaleza temporal del uso del BiPAP y saber que si pidiera su discontinuación, el doctor tiene el deber legal y ético de atender su petición y de prescribir fármacos para aliviar la disnea, así como de asegurar en su momento una muerte serena. Una vez que el paciente lo requiera, muestre angustia y sufrimiento por su estado físico o psicológico, o tenga disnea continua o una capacidad vital menor del 50% (o que ésta cayera rápidamente), el médico debe buscar el mejor momento para hablar con él y su cuidador sobre la situación de insuficiencia ventilatoria terminal y sobre las medidas que desean

**TABLA VI. Síntomas y signos de insuficiencia respiratoria en la esclerosis lateral amiotrófica familiar**

Síntomas

- Disnea al hablar o con esfuerzos
- Ortopnea despertares nocturnos
- Somnolencia diurna
- Fatiga
- Dificultad para arrancar flemas
- Cefalea matinal
- Nicturia
- Depresión
- Anorexia
- Fallos de concentración y memoria

Signos

- Taquipnea
- Uso de músculos respiratorios auxiliares
- Movimiento de abdomen paradójico
- Movimiento torácico disminuido
- Tos débil
- Sudoración
- Taquicardia
- Pérdida de peso
- Confusión
- Alucinaciones
- Mareo
- Síncope
- Sequedad de boca

*Adaptado de The EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis, 2011<sup>22</sup>.*

que se tomen en esos momentos. El médico debe informar sobre los beneficios e inconvenientes de la ventilación invasiva con traqueostomía y sobre medidas paliativas alternativas<sup>22,89,94-97</sup>.

En situación de insuficiencia respiratoria manifiesta, la mayor preocupación del paciente y de su familia ya no es la enfermedad sino el miedo a un proceso final desconocido, a la muerte por sofoco, asfixia consciente o atragantamiento. Este miedo se ve muy aliviado cuando se les explica el mecanismo de la hipercapnia terminal y el fallecimiento pacífico nocturno o el espontáneo diurno, "como un pajarito". En un estudio retrospectivo de 171 pacientes, más del 90% murieron serenamente durante el sueño y ninguno falleció por atragantamiento<sup>98</sup>. Es importante asesorar al paciente para evitar infecciones respiratorias de las vías bajas que precipiten el proceso terminal en peores condiciones. En caso de infección, aunque parezca viral, se ha de aconsejar el uso de antibióticos para evitar una sobreinfección

**TABLA VII. Criterios para la instauración de asistencia ventilatoria mecánica no invasiva**

Un síntoma o signo de debilidad muscular respiratoria, al menos:

- Disnea
- Taquipnea
- Ortopnea
- Alteración del sueño por desaturación nocturna
- Cefalea matinal
- Uso de músculos respiratorios auxiliares en reposo
- Respiración paradójica
- Fatiga somnolencia diurna (ESS > 9)

Un test de función respiratoria anormal, al menos:

- CVF < 80%
- PNI < 40 cmH<sub>2</sub>O
- PIM < 60 cmH<sub>2</sub>O
- pCO<sub>2</sub> matinal >45 mmHg
- Desaturación nocturna

CVF: capacidad vital forzada; ESS: *Epworth Sleepiness Score*; pCO<sub>2</sub>: presión parcial de dióxido de carbono; PIM: presión inspiratoria máxima; PNI: presión nasal inspiratoria. *Adaptado de The EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis, 2011<sup>22</sup>.*

bacteriana. La estimulación diafragmática directa por electrodos implantados es un reciente tratamiento de la insuficiencia respiratoria, en fase experimental y no sustitutivo de la AVMNI<sup>99</sup>.

### Apoyo social

La atención social a menudo es olvidada o ignorada y, sin embargo, la participación del trabajador social en el equipo asistencial facilita a los afectados la información y la ayuda necesarias para la obtención de la asistencia social disponible, aunque ésta sea frecuentemente escasa. El trabajador social informa y orienta sobre la tramitación de la documentación social y la obtención de prestaciones económicas. La falta de información sobre derechos y prestaciones por parte de las familias afectadas, así como sobre características de la enfermedad por parte de los proveedores de servicios hace que la ayuda social recibida sea limitada. Hay un significativo déficit asistencial social en los pacientes españoles<sup>100</sup>.

### PROCESO TERMINAL

La posibilidad de esta situación debe hablarse con el paciente y su cuidador muchos meses antes de que

llegue para que ambos tengan tiempo de meditar y decidir cómo desean que se lleve el proceso terminal. La decisión sobre utilizar o no asistencia ventilatoria invasiva, con traqueostomía, ya estará tomada. Estas conversaciones deben tener en cuenta la personalidad del paciente, su situación familiar y su base cultural y social, y ser retomadas cuantas veces sea necesario. Conviene que sus decisiones, directrices avanzadas, sean documentadas y registradas, sabiendo que pueden ser modificadas a su voluntad. En cualquier decisión, las unidades de cuidados paliativos son de gran ayuda y tienen un papel fundamental en este proceso<sup>95-98,101,102</sup>.

Sin ventilación mecánica, el aumento de la hipercapnia conduce a los pacientes progresivamente al coma y a la muerte. Si hubiera sueño agitado, angustia o disnea, deberían tratarse con morfina, empezando con dosis de 2,5-5 mg por vía oral o 1-2 mg por vía subcutánea o intravenosa cada 4-6 h, observando la respuesta e incrementando las dosis hasta obtener un control satisfactorio de los síntomas. Dosis medias de morfina equivalentes a 80 mg por vía oral en las últimas 24 h son habituales<sup>103</sup>. Se aplicará oxigenoterapia sólo si hay hipoxia sintomática y a menos de 2 l/min. Si se sospecha ansiedad, se puede añadir lorazepam en dosis de 1-2,5 mg por vía sublingual o midazolam a razón de 1-5 mg por vía oral o subcutánea, e incrementar las pautas hasta obtener el control sintomático. Si hubiera agitación y confusión terminales, con abundante secreción bronquial, podría utilizarse clorpromazina en dosis de 12,5 mg/4-12 h por vía oral, rectal o intravenosa, aparentemente sin riesgo de acortar la vida<sup>22,95,98,103</sup>. Muchos consideran que el proceso natural de vida ya está alterado con el uso de la ventilación mecánica, y que debe consultarse con el paciente y su familia la decisión sobre el empleo de sedación continuada de morfina<sup>104,105</sup>.

Aunque los actos suicidas son bastante raros en pacientes con ELA, algunos muestran interés en el suicidio asistido por el médico y en los Países Bajos hasta el 20% fallecen por eutanasia o por suicidio asistido; las razones más frecuentes de su solicitud fueron miedo a la asfixia y a la dependencia absoluta, y percepción de pérdida de dignidad y de esperanza de mejora, pero no depresión o pérdida de calidad de vida<sup>22,106,107</sup>. La información sobre cuidados terminales posibles en la actualidad, un buen entorno familiar, una asistencia integral en la que el paciente se sienta atendido y cuidado por un equipo, el apoyo psicológico continuado y, si es religioso, la ayuda espiritual son de gran ayuda para el paciente en el proceso terminal de su enfermedad.

## PERSPECTIVAS FUTURAS

Actualmente, el avance en el conocimiento de la patogenia de la ELA está aumentando de forma rápida, y lo seguirá haciendo en los próximos años el relativo al número alteraciones genéticas causantes de enfermedad y, en consecuencia, el de proteínas cuyas acciones son necesarias para la supervivencia de la motoneurona. Estudios citopatológicos, cultivos y animales modelo a partir de los mismos se aplicarán para el conocimiento de la ELA esporádica.

Así, acaba de publicarse que una expansión repetida en un gen no codificante de ADN, *C9orf72*, es la causa de la ELA asociada a DFT ligada al cromosoma 9p21. Mientras que los sujetos sanos no tienen más de 20 repeticiones, los pacientes tienen cientos de ellas. Se ha detectado esta anomalía en el 38% de los casos familiares<sup>108</sup>.

En estudio preferente actual se encuentran las funciones y el mecanismo de acción de las proteínas TDP-43 y FUS, su relación con otras y la causa o las causas de su alteración y agregación, el procesamiento de ARN y miARN, el estado y la causa de la ubiquilina 2 en los agregados, la relación de ambas con mecanismos patogénicos presentes, y los mecanismos moduladores de neuroinflamación y los de difusión patogénica anatómica, entre otros. Amplios estudios genéticos definirán anomalías genéticas y epigenéticas contribuyentes. En paralelo, se están buscando biomarcadores, bioquímicos, electrofisiológicos y de imagen, tanto para diagnóstico como para la progresión, que permitirán establecer el diagnóstico de un modo más precoz y realizar ensayos clínicos de menor duración.

Los nuevos cultivos y animales modelo que reproduzcan la enfermedad esporádica humana permitirán encontrar más rápidamente nuevos compuestos con los que ensayar en pacientes. Mientras no se encuentre la causa o las causas primarias, el tratamiento consistirá en combinaciones de fármacos que actúen sobre diferentes mecanismos patogénicos presentes en la célula enferma. Asimismo, ya están en marcha terapias génicas silenciando el gen mutado en la enfermedad familiar, tratamientos con nuevos factores neurotróficos y abordajes encaminados a mantener el metabolismo energético e impedir la apoptosis de origen mitocondrial, y se ensayan en animales terapias inmunológicas de bloqueo de agregados proteicos. Cultivos neuronales que reproduzcan la enfermedad, a partir de células troncales pluripotentes inducidas del propio paciente, permitirán diseñar terapias individualizadas. En cuanto al uso generalizado de la terapia celular, están pendientes de ser resueltas cuestiones fundamentales como su

acceso a todo el sistema motoneuronal y su supervivencia funcional *in situ*.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gutiérrez-Rivas E. Historia y terminología. En: Mora Pardina JS, editor. Esclerosis lateral amiotrófica: una enfermedad tratable. Barcelona: Prous Science; 1999. p. 3-11.
2. Pardo J, Noya M. Clínica. En: Mora Pardina JS, editor. Esclerosis lateral amiotrófica: una enfermedad tratable. Barcelona: Prous Science; 1999. p. 81-94.
3. Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. En: Eisen AA, Shaw PJ, editores. Handbook of Clinical Neurology, vol. 82: Motor neuron disorders and related disease. 3.<sup>a</sup> ed. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 89-110.
4. Giordana MT, Ferrero P, Grifoni S, Pellerino A, Naldi A, Montuschi A. Dementia and cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a review. *Neurol Sci*. 2011; 32: 9-16.
5. Chiò A, Calvo A, Moglia C, Mazzini L, Mora G; PARALS study group. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82: 740e-746. doi: 10.1136/jnnp.2010.235952
6. Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E, Traynor BG; Eurals Consortium. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009; 10: 310-23.
7. Rowland LP. Progressive muscular atrophy and other lower motor neuron syndromes of adults. *Muscle Nerve*. 2010; 41: 161-5.
8. Wijesekera LC, Mathers S, Talman P, Galtrey C, Parkinson MH, Ganesalingam J, Leigh PN, et al. Natural history and clinical features of the flail arm and leg ALS variants. *Neurology*. 2009; 72: 1087-94.
9. Gordon PH, Cheng B, Katz IB, Mitsumoto H, Rowland LP. Clinical features that distinguish PUMN, upper motor neuron-dominant ALS, and typical ALS. *Neurology*. 2009; 72: 1948-52.
10. Gourie-Devi M. Monomelic amyotrophy of upper or lower limbs. En: Eisen AA, Shaw PJ, editores. Handbook of Clinical Neurology, vol. 82: Motor neuron disorders and related disease. 3.<sup>a</sup> ed. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 207-27.
11. Strong MJ, Grace GM, Freedman M, Lomen-Hoerth C, Woolley S, Figlewicz D, et al. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009; 10: 131-46.
12. Mackenzie IRA, Rademakers R, Neumann M. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 995-1007.
13. Beleza-Meireles A, Al-Chalabi A. Genetic studies of amyotrophic lateral sclerosis: controversies and perspectives. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009; 10: 1-14.
14. Ticozzi N, Tiloca C, Morelli C, Colombrita C, Poletti B, Silani V, et al. Genetics of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Ital Biol*. 2011; 149:65-82.
15. Deng HX, Chen W, Hong ST, Boycott KM, Gorrie GH, Siddique T, et al. Mutations in UBQLN2 cause dominant X-linked juvenile and adult-onset ALS and ALS/dementia. *Nature*. 2011 Aug. doi:10.1038/nature10353.
16. Wee CD, Kong L, Summer CJ. The genetics of spinal muscular atrophies. *Curr Opin Neurol*. 2010; 23: 450-8.
17. Finsterer J. Perspectives of Kennedy's disease. *J Neurol Sci*. 2010; 298: 1-10.
18. McDermott CJ, Shaw PJ. Hereditary spastic paraparesis. En: Eisen AA, Shaw PJ, editores. Handbook of Clinical Neurology, vol. 82: Motor neuron disorders and related disease. 3.<sup>a</sup> ed. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 327-52
19. Bradley WG, Mash DC. Beyond Guam: the cyanobacteria/BMAA hypothesis of the cause of ALS and other neurodegenerative diseases. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009; 10(Suppl 2): 7-20.
20. Meuth SG, Kleinschmitt C. Multifocal motor neuropathy: update on clinical characteristics, pathophysiological concepts and therapeutic options. *Eur Neurol*. 2010; 63: 193-204.
21. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Zoing MC, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2011; 377: 942-55.
22. The EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis; Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Weber M, et al. EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) - revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2011 Sep 14. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03501.x.
23. Ince PG, Wharton SB. Cytopathology of the motor neuron. En: Eisen AA, Shaw PJ, editores. Handbook of Clinical Neurology, vol. 82: Motor neuron disorders and related disease. 3.<sup>a</sup> ed. Amsterdam: Elsevier; 2007. p. 89-110
24. Soriani MH, Desnuelle C. Epidemiology de la SLA. *Revue Neurologique*. 2009; 165: 627-40.
25. Brooks BR; World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases, Subcommittee on Motor Neuron Disease, El Escorial Clinical Limits of ALS Workshop contributors. The El Escorial Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neurol Sci*. 1994; 124(Suppl): 96-107.
26. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000; 1: 293-99.
27. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Swash M, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol*; 2008; 119: 497-503.
28. Mora JS, Salas T, Fajardo ML, Ibáñez L. diagnostic process and neurological care in patients with amyotrophic lateral sclerosis in Spain. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008; 9(Suppl1): 26.
29. Shook SJ, Pioro EP. Recognizing, differentiating, diagnosing, and referring the Amyotrophic Lateral Sclerosis patient. *Ann Neurol*. 2009; 65(Suppl): S10-S16.

30. Baek WS, Desai NP. ALS: pitfalls in the diagnosis. *Pract Neurol*. 2007; 7: 74-81.
31. Montero J, Fernández JM. Diagnóstico electrofisiológico. En: Mora Pardina JS, editor. *Esclerosis lateral amiotrófica: una enfermedad tratable*. Barcelona: Prous Science, 1999. p. 157-75.
32. Filippi M, Agosta F, Abrahams S, Fazekas F, Grosskreutz J, Masdeu JC, et al.; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the use of neuroimaging in the management of motor neuron diseases. *Eur J Neurol*. 2010; 17: 526-33.
33. Bowser R, Turner MR, Shefner J. Biomarkers in ALS: opportunities and limitations. *Nature Reviews Neurology*. 2011 Sept.
34. Bento-Abreu A, Van Damme P, Van Den Bosch L, Robberecht W. The neurobiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurosci*. 2010; 31: 2247-65.
35. Traub R, Mitsumoto H, Rowland LP. Research advances in amyotrophic lateral sclerosis 2009 to 2010. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011; 11: 67-7.
36. Ferraiuolo L, Kirby J, Grierson AJ, et al. Molecular and cellular pathways of motor neuron injury in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2011 Sept.
37. Bogaert E, d'Ydewalle C, Van Den Bosch L. Amyotrophic lateral sclerosis and excitotoxicity: from pathological mechanism to therapeutic target. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2010; 9: 297-304.
38. Barber SC, Shaw PJ. Oxidative stress in ALS: key role in motor neuron injury and therapeutic target. *Free Radic Biol Med*. 2010; 48: 629-41.
39. Duffy LM, Chapman AL, Shaw PJ, Grierson AJ. The role of mitochondria in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011; 37: 336-52.
40. De Vos KJ, Grierson AJ, Axkerley S, Miller CC. Role of axonal transport in neurodegenerative diseases. *Annu Rev Neurosci*. 2008; 31: 151-73.
41. Nassif M, Matus S, Castillo K, Hetz C. Amyotrophic lateral sclerosis pathogenesis: A journey through the secretory pathway. *Antioxidants Redox Signaling*. 2010; 13: 1955-89.
42. Okamoto K, Fujita Y, Mizuno Y. Pathology of protein synthesis and degradation systems in ALS. *Neuropathology*. 2010; 30: 189-93.
43. Huang Q, Figueiredo-Pereira ME. Ubiquitin/proteasome pathway impairment in neurodegeneration: therapeutic implications. *Apoptosis*. 2010; 15: 1292-311.
44. Banerjee R, Beal MF, Thomas B. Autophagy in neurodegenerative disorders: pathogenic roles and therapeutic implications. *Trends Neurosci*. 2010; 33: 541-9.
45. Lagier-Tourenne C, Polymenidou M, Cleveland DW. TDP-43 and FUS/TLS: emerging roles in RNA processing and neurodegeneration. *Hum Mol Genet*. 2010; 19(R1): R46-64.
46. Lemmens R, Moore MJ, Al-Chalabi A, Brown RH Jr, Robberecht W. RNA metabolism and the pathogenesis of motor neuron diseases. *Trends Neurosci*. 2010; 33: 249-58.
47. Haramati S, Chapnik E, Sztainberg Y, Eilam R, Zwang R, Hornstein E, et al. miRNA malfunction causes spinal motor neuron disease. *Proc Natl Acad Sci*. 2010; 107: 13111-6.
48. Gitler AD, Shorter J. RNA-binding proteins with prion-like domains in ALS and FTL-D-U. *Prion*. 2011; 5(3).
49. Barbeito AG, Mesci P, Boillée S. Motor neuron-immune interactions: the vicious circle of ALS. *J Neural Transm*. 2010; 117: 981-1000.
50. Philips T, Robberecht W. Neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis: role of glial activation in motor neuron disease. *Lancet Neurol*. 2011; 10: 253-63.
51. Haidet-Phillips AM, Hester ME, Miranda CJ, Meyer K, Braun L, Kaspar BK, et al. Astrocytes from familial and sporadic ALS patients are toxic to motor neurons. *Nat Biotechnol*. 2011; 29: 824-8. doi: 10.1038/nbt.1957.
52. Douville R, Liu J, Rothstein J, Nath A. Identification of active loci of a human endogenous retrovirus in neurons of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2011; 69: 141-51.
53. Bradley WG, Mash DC. Beyond Guam: the cyanobacteria/BMAA hypothesis of the cause of ALS and other neurodegenerative disease. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009; 10(Suppl 2): 7-2.
54. Manuel M, Heckman CJ. Stronger is not always better: could a bodybuilding dietary supplement lead to ALS? *Exp Neurol*. 2011; 228: 5-8.
55. Solas MT, Clement J. *Biología celular de la motoneurona*. En: Mora Pardina JS, editor. *Esclerosis lateral amiotrófica: una enfermedad tratable*. Barcelona: Prous Science; 1999. p. 37-58.
56. Mora JS, Chaverri D, Mascias J. Tratamiento etiopatogénico. En: Mora Pardina JS, editor. *Esclerosis lateral amiotrófica: una enfermedad tratable*. Barcelona: Prous Science; 1999. p. 369-84.
57. Bellingham MC. A review of the neural mechanisms of action and clinical efficiency of riluzole in treating amyotrophic lateral sclerosis: what have we learned in the last decade? *CNS Neurosci Ther*. 2011; 17: 4-31.
58. Brooks BR. Managing amyotrophic lateral sclerosis: slowing disease progression and improving patient quality of life. *Ann Neurol*. 2009; 65(Suppl): S17-S23.
59. Zinman L, Cudkovic M. Emerging targets and treatments in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2011; 10: 481-90.
60. de Carvalho M, Pinto S, Costa J, Evangelista T, Ohana B, Pinto A. A randomized, placebo-controlled trial of memantine for functional disability in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2010; 11: 456-60.
61. Carlesi C, Pasquali L, Piazza S, Lo Gerfo A, Caldarazzo Ienco E, Siciliano G, et al. Strategies for clinical approach to neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Ital Biol*. 2011; 149: 151-67.
62. Henriques A, Pitzer C, Schneider A. Neurotrophic growth factors for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: where do we stand? *Frontiers in Neuroscience* 2010; 4: 1-14.



63. Saccà F, Quarantelli M, Rinaldi C, Tucci T, Piro R, Salvatore M, et al. A randomized controlled clinical trial of growth hormone in amyotrophic lateral sclerosis: clinical, neuroimaging, and hormonal results. *J Neurol*. 2011 Jun 25.
64. Chiò A, Mora G, La Bella V, Caponnetto C, Mancardi G, Tarella C, et al.; STEMALS Study Group. Repeated courses of granulocyte-colony stimulating factor in amyotrophic lateral sclerosis: clinical and biological results from a prospective multicenter study. *Muscle Nerve*. 2011; 43: 189-95.
65. Martín LJ. Olesoxime, a cholesterol-like neuroprotectant for the potential treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *IDrugs*. 2010; 13: 568-80.
66. Cheah BC, Kiernan MC. Dexpramipexole, the R(+) enantiomer of pramipexole, for the potential treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *IDrugs*. 2010; 13(12): 911-20.
67. Bozik ME, Mather JL, Kramer WG, Gribkoff VK, Ingersoll EW. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of KNS-760704 (dexpramipexole) in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol*. 2011; 51: 1177-85.
68. Aggarwal SP, Zinman L, Simpson E, McKinley J, Jackson KE, Cudkowicz M, et al.; Northeast and Canadian Amyotrophic Lateral Sclerosis consortia. Safety and efficacy of lithium in combination with riluzole for treatment of amyotrophic lateral sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 481-8.
69. Chiò A, Borghero G, Calvo A, Capasso M, Caponnetto C, Beghi E, et al; LITALS Study Group. Lithium carbonate in amyotrophic lateral sclerosis: lack of efficacy in a dose-finding trial. *Neurology*. 2010; 75: 619-25.
70. Miller RG, Moore DH, Forshew DA, Katz JS, Barohn RJ, Appel SH, et al.; On behalf of the WALIS Study Group. Phase II screening trial of lithium carbonate in amyotrophic lateral sclerosis: Examining a more efficient trial design. *Neurology*. 2011 Aug 3.
71. Carter GT, Abood ME, Aggarwal SK, Weiss MD. Cannabis and amyotrophic lateral sclerosis: hypothetical and practical applications, and a call for clinical trials. *Am J Hosp Palliat Care*. 2010; 27: 347-56.
72. Gordon PH, Miller RG, Moore DH. ALSFRS-R. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2004; 5(Suppl 1): 90-3. Review.
73. Meldrum D, Cahanale E, Conroy R, Fitzgerald D, Hardiman O. MVIC: reference values and clinical application. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2007; 8: 47-55.
74. Mora JS, Valera F, Macías AI, Hurtado F, Marín S, Chaverri D, et al. Initial design and evaluation of a new clinical assessment tool to quantify motor deficits in als patients: the Madrid Quantitative Neuromuscular Assessment, MAQUINA. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2010; 11(Suppl 1): 151.
75. Mora JS, Macías AI, Valera HF, Hurtado F, Marín S, Salas T, et al. Inter- and intra-rater reliability of designed tests to assess als patients within the Madrid Quantitative Neuromuscular Assessment, MAQUINA. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2010; 11(Suppl 1): 152.
76. Maragakis NJ. Stem cells and the ALS neurologist. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010; 11: 417-23.
77. Silani V, Calzarossa C, Cova L, Ticozzi N. Stem cells in amyotrophic lateral sclerosis: motor neuron protection or replacement? *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2010; 9: 314-24.
78. Gowing G, Svendsen CN. Stem cell transplantation for motor neuron disease: current approaches and future perspectives. *Neurotherapeutics*. 2011 Sep 9.
79. Chaverri D, Mora JS, Mascías J. Tratamiento integral del paciente con esclerosis lateral amiotrófica. En: Mora Pardina JS, editor. *Esclerosis lateral amiotrófica: una enfermedad tratable*. Barcelona: Prous Science; 1999. p. 355-68.
80. Gordon PH, Mitsumoto H. Symptomatic therapy and palliative aspects of clinical care. En: Eisen AA, Shaw PJ, editores. *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 82: Motor neuron disorders and related disease. 3.ª ed. Ámsterdam: Elsevier; 2007. p. 389-424.
81. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Woolley SC, et al.; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. 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: 1227-33.
82. Pérez O, Ramos M. Tratamiento rehabilitador. En: Mora Pardina JS, editor. *Esclerosis lateral amiotrófica: una enfermedad tratable*. Barcelona: Prous Science; 1999. p. 385-99.
83. Chen A, Montes J, Mitsumoto H. The role of exercise in amyotrophic lateral sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008; 19: 545-57, ix-x.
84. Mora JS, Salas T, Fajardo ML, Ibáñez L. Non Neurological Multidisciplinary Care in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis in Spain. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2008; 9(Suppl 1): 148.
85. Mascías J, Mora JS, Chaverri D. Tratamiento de los problemas de comunicación. En: Mora Pardina JS, editor. *Esclerosis lateral amiotrófica: una enfermedad tratable*. Barcelona: Prous Science; 1999. p. 401-11.
86. Tomik B, Guilloff RJ. Dysarthria in amyotrophic lateral sclerosis: A review. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010; 11: 4-15.
87. Varona L. Tratamiento de la disfagia. Atención nutricional. En: Mora Pardina JS, editor. *Esclerosis lateral amiotrófica: Una enfermedad tratable*. Barcelona: Prous Science; 1999. p. 413-23.
88. Carbó J, Rodríguez S. Gastrostomía endoscópica percutánea. En: Mora Pardina JS, editor. *Esclerosis lateral amiotrófica: una enfermedad tratable*. Barcelona: Prous Science; 1999. p. 424-8.
89. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Woolley SC, et al.; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. 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: 1218-26.
90. Genton L, Viatte V, Janssens JP, Héritier AC, Pichard C. Nutritional state, energy intakes and energy expenditure of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *Clin Nutr*. 2011 Jul 26.
  91. Young CA, Ellis C, Johnson J, Sathasivam S, Pih N. Treatment for sialorrhea (excessive saliva) in people with motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 May 11; 5: CD006981.
  92. Handy CR, Krudy C, Boulis N, Federici T. Pain in amyotrophic lateral sclerosis: a neglected aspect of disease. *Neurol Res Int*. 2011; 2011: 403808.
  93. Salas T, Lacasta M. Asistencia psicológica. En: Mora Pardiña JS, editor. *Esclerosis lateral amiotrófica: una enfermedad tratable*. Barcelona: Prous Science; 1999. p. 455-69.
  94. Benditt JO, Boitano L. Respiratory treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008; 19: 559-72.
  95. Tripodoro VA, De Vito EL. Management of dyspnea in advanced motor neuron diseases. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2008; 2: 173-9. Review.
  96. Sancho J, Servera E, Díaz JL, Bañuls P, Marín J. Home tracheotomy mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: causes, complications and 1-year survival. *Thorax*. 2011 Jun 21.
  97. Lemoignan J, Ells C. Amyotrophic lateral sclerosis and assisted ventilation: how patients decide. *Palliat Support Care*. 2010; 8: 207-13.
  98. Neudert C, Oliver D, Wasner M, Borasio GD. The course of the terminal phase in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2001; 248: 612-6.
  99. Schmiesing CA, Lee J, Morton JM, Brock-Utne JG. Laparoscopic diaphragmatic pacer placement-a potential new treatment for ALS patients: a brief description of the device and anesthetic issues. *J Clin Anesth*. 2010; 22: 549-52.
  100. Mora JS, Salas T, Marín S, Morán Y, Fajardo ML. Social care and out of pocket disease cost in patients and families with amyotrophic lateral sclerosis in Spain. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2010; 11(Suppl 1): 130.
  101. Ara JR, Capablo JL. Aspectos éticos y legales. En: Mora Pardiña JS, editor. *Esclerosis lateral amiotrófica: una enfermedad tratable*. Barcelona: Prous Science; 1999. p. 471-85.
  102. Bede P, Oliver D, Stodart J, van den Berg L, Simmons Z, Hardiman O, et al. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis: a review of current international guidelines and initiatives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82: 413-8.
  103. Oliver DJ, Campbell C, O'Brien T y cols. Medication in the last days of life for motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010; 11: 562-4.
  104. Discusión sobre cuidados terminales en la reunión del Consorcio Europeo de Esclerosis Lateral Amiotrófica durante el Simposium Internacional de Esclerosis Lateral Amiotrófica en Toronto, 30 de noviembre de 2007.
  105. Russell JA, Williams MA, Drogan O. Sedation for the imminently dying: survey results from the AAN Ethics Section. *Neurology*. 2010; 74: 1303-9.
  106. Maessen M, Veldink JH, Onwuteaka-Philipsen BD, de Vries JM, Wokke JH, van der Wal G, van den Berg LH. Trends and determinants of end-of-life practices in ALS in the Netherlands. *Neurology*. 2009; 73(12): 954-61.
  107. Maessen M, Veldink JH, van den Berg LH, Schouten HJ, van der Wal G, Onwuteaka-Philipsen BD. Requests for euthanasia: origin of suffering in ALS, heart failure, and cancer patients. *J Neurol*. 2010; 257: 1192-8.
  108. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Traynor BJ, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia. *Neuron* 21 September 2011. doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.010.