



---

**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

---

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA:  
UN COMPLEJO JEROGLÍFICO**

**Autor: Alba Gil Arcija**  
**Tutor: Prof. Dr. Valentín del Villar Sordo**



## INDICE

### Contenido

RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
CONCEPTO Y ASPECTOS GENERALES .....	5
EPIDEMIOLOGÍA .....	5
ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA.....	6
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	8
LESIONES ANATOMOPATOLÓGICAS.....	9
DIAGNÓSTICO.....	9
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....	11
TRATAMIENTO.....	11
EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO.....	13
OBJETIVOS.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN.....	19
CONCLUSIONES.....	20
BIBLIOGRAFÍA.....	21

ANEXO I

ANEXO II

POSTER

## **RESUMEN**

Revisión bibliográfica selectiva y crítica sobre la Esclerosis Lateral Amiotrófica incidiendo en aspectos como la clínica, los diferentes métodos diagnósticos y el tratamiento tanto actual como nuevas líneas de investigación vigentes.

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa rápidamente progresiva que afecta a ambas motoneuronas (superior e inferior). Aunque puede afectar a ambos sexos, son los hombres los que presentan un riesgo incrementado de padecerla. Aparece entre la quinta y la séptima década de la vida y en ella intervienen tanto factores genéticos (C9orf72, SOD1 FUS, TARBDP) como ambientales (pesticidas, toxinas orgánicas, radiaciones electromagnéticas y plomo). Además, según su patrón de herencia, se pueden distinguir la ELA esporádica (90%) que aparece en ausencia de antecedentes familiares y la ELA familiar (10%) en la que existen casos previos.

Clínicamente se manifiesta por la presencia de una paresia progresiva que afecta también a la musculatura bulbar y ocasiona, por tanto, disfagia, disartria e insuficiencia respiratoria, siendo esta última la principal causa de muerte. No existe afectación sensitiva ni de los esfínteres y aunque en la mayor parte de los pacientes no existe afectación cognitiva, entre un 15-50% puede presentarla y generalmente suele aparecer en forma de demencia fronto-temporal.

Es una enfermedad difícil de diagnosticar y éste suele ser el verdadero motivo por el cual se retrasa el inicio del tratamiento, teniendo en cuenta, además, que existen múltiples enfermedades con las que se podría confundir.

El tratamiento debe ser integral y multidisciplinar. Farmacológicamente destaca el riluzole aunque están surgiendo otras alternativas como edaravone. Además, es importante destacar las nuevas líneas de investigación a nivel de la terapia génica, masitinib y la molécula 123C4. A pesar de ello, sigue siendo una enfermedad incurable y con una esperanza de vida que oscila entre los 3 y los 5 años desde el momento del diagnóstico.

**Palabras clave:** Esclerosis Lateral Amiotrófica, Enfermedad de motoneurona, diagnóstico, tratamiento, clínica.

## **INTRODUCCIÓN**

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) se incluye en las denominadas enfermedades de las motoneuronas. Son clínica y patológicamente muy heterogéneas, aunque todas cursan con una degeneración progresiva de las motoneuronas. Se distinguen dos tipos de neuronas motoras, las neuronas motoras superiores que están situadas en el córtex prefrontal y cuyos axones conforman los tractos corticoespinales y corticobulbares y las neuronas motoras inferiores situadas en los núcleos motores de los nervios craneales en el tronco del encéfalo y en las astas anteriores de la médula espinal e inervan directamente los músculos esqueléticos. La sintomatología dependerá del predominio de la motoneurona afectada <sup>(1)</sup>.

### **➤ CONCEPTO Y ASPECTOS GENERALES**

La ELA se define como una enfermedad neurodegenerativa idiopática y rápidamente progresiva del sistema neuronal motor. Fue descrita por primera vez por Jean-Martin Charcot en 1869 y la denominación de esta enfermedad surge al realizar un estudio en el que se observó que los pacientes afectados presentaban haces corticoespinales degenerados y blanquecinos (esclerosis lateral) que desencadenaban déficit motor o impotencia funcional motora y disminución de la masa muscular amiotrófica<sup>(1)</sup>.

### **➤ EPIDEMIOLOGÍA**

En 1990, se establecieron los primeros registros de enfermedad lo que permitió determinar su frecuencia <sup>(2)</sup>. En la población europea existen de 3-5 casos por cada 100000 personas, con una incidencia anual de 1 - 2 casos. Sin embargo, en España, la ELA es la tercera enfermedad neurodegenerativa en incidencia tras la demencia y la enfermedad de Parkinson. Según la Sociedad Española de Neurología, la incidencia de ELA en España se eleva a 3 casos por cada 100000 habitantes, diagnosticándose cada año aproximadamente unos 900 nuevos casos y estimándose una prevalencia aproximada de 4000 casos. Sin embargo, a pesar de ser una enfermedad de baja prevalencia <sup>(3)</sup> ocasiona importantes repercusiones en los pacientes, tanto físicas como psicológicas, ocasionando una notable incapacidad esencialmente laboral dada la edad activa predominante de los que la padecen; por lo que se añade un detrimento

económico sustancial que puede ser importante y no despreciable. Puede aparecer a cualquier edad siendo más frecuente entre la quinta y séptima década de la vida disminuyendo a partir de ahí su incidencia.

La ELA es por tanto, la enfermedad neurodegenerativa más frecuente de la edad media de la vida <sup>(3)</sup>. Además de la edad y la presencia de antecedentes de ELA, el sexo también se considera un factor de riesgo para su desarrollo pues la frecuencia es ligeramente superior en varones que en mujeres (1,8 :1) especialmente cuando se trata de formas esporádicas. Esta diferencia va desapareciendo a medida que avanza la edad siendo equivalente en torno a los 70 años <sup>(4)</sup>. En las formas familiares de ELA, la probabilidad de desarrollar la enfermedad es equivalente en mujeres y hombres <sup>(3)</sup>.

### ➤ ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

La ELA es una enfermedad de etiopatogenia desconocida, aunque tanto los factores genéticos como los ambientales están estrechamente relacionados con su desarrollo. Se pueden distinguir dos tipos de enfermedad en función de la relación con factores genéticos:

1. ELA familiar: representa un 10 % de los casos y se caracteriza por su gran heterogeneidad fenotípica y genética. Es hereditaria y predominan las formas autosómicas dominantes aunque se han descrito formas autosómicas recesivas y ligadas a X. En definitiva, es la presencia de antecedentes familiares el principal factor de riesgo para el desarrollo de este tipo de ELA.

Se ha asociado con defectos funcionales en aproximadamente 30 genes. El primer gen descrito como causante de esta enfermedad fue SOD1 responsable de favorecer la síntesis de la enzima cobre-zinc superóxido dismutasa. La frecuencia con la que su lesión provoca la enfermedad sería de aproximadamente el 20%. Éste gen está implicado en el estrés oxidativo y la función mitocondrial de tal manera que su mutación provoca alteraciones en la neutralización del calcio intracelular favoreciendo la aparición de radicales libres. Además también tiene importancia en el pronóstico de la misma. Sin embargo, no es el único gen responsable. Posteriormente se descubrió el C9orf72 al cual se considera la alteración genética más frecuente relacionada con el desarrollo de ELA familiar al ocasionar el 40% de los casos aunque puede aparecer también en las formas esporádicas. Provoca defectos en la transcripción del RNA.

Finalmente, FUS 1-5% y TARBDP 1-5 % de los casos. Otros genes también relacionados con ella, aunque con participación más excepcional son: CHCHD10, TBK1, VAPB, Alsina, SETX <sup>(5)</sup>.

La mutación C9orf72 favorece también la atrofia de los lóbulos temporales y frontales lo que permitiría explicar la asociación que existe entre la demencia frontotemporal y la ELA <sup>(4)</sup>. El gen TARDBP codifica la proteína TDP-43 que tiene una localización nuclear con capacidad de unión e interacción con el ARN y el ADN y cuyas inclusiones citoplasmáticas se han detectado en todas las formas de ELA excepto en la mayor parte de las ligadas a SOD1 <sup>(6)</sup>. Participa al igual que el gen FUS en los procesos de transcripción, regulación de acoplamiento, unión, ensamblaje y estabilización de ARN<sub>m</sub> y sería responsable de la mayor parte de los casos de aparición de ELA esporádica <sup>(5)</sup>. Además, se ha postulado que un aumento de la excitotoxicidad mediada por glutamato o el deterioro del transporte axonal que ocasiona acumulación de los neurofilamentos y anormal ensamblaje de los mismos<sup>(3)</sup>, son importantes en el desarrollo de la enfermedad. Los niveles elevados de glutamato al igual que el estrés del retículo endoplasmático, provocarían alteraciones en la homeostasis del calcio favoreciendo la aparición de radicales libres y alteraciones en el plegamiento de las proteínas <sup>(1)</sup> generando agregados proteicos que favorecen la apoptosis celular <sup>(3)</sup>. Así mismo, los procesos inflamatorios serían responsables de la progresión de la enfermedad y de la muerte neuronal al activar la microglía, astrocitos, monocitos y linfocitos T <sup>(3)</sup>.

2. ELA Esporádica; no estaría relacionada con historia familiar, sino que aparecería de forma aleatoria en los pacientes, representando el 90% de los casos. Sería el resultado de la interacción de factores ambientales con la susceptibilidad genética, inmunológica y neuronal sobre oxidación, transcripción, diferenciación neuronal e inflamación y recambio proteico intracelular <sup>(4)</sup>. En estas formas esporádicas, el riesgo de padecerla es similar al de la población general. Se considera una enfermedad multifactorial en la que estarían involucrados factores intrínsecos (susceptibilidad genética, inmunológica, neuronal, toxicidad oxidativa, alteraciones en el sistema proteosoma- ubiquitina y de la transcripción) <sup>(1)</sup> y extrínsecos donde se incluyen los factores ambientales (radiaciones, pesticidas). La realización de excesiva actividad física, pérdida brusca de peso, tabaquismo o exposición a cianobacterias podrían estar relacionados con un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad. Otra teoría que actualmente trataría de explicar la degeneración neuronal serían las infecciones virales, aunque realmente no existe una evidencia que determine que la ELA sea debida a ellas <sup>(4)</sup>. La expresión endógena del retrovirus K humano (HERV-K) ha sido detectado en neuronas corticales y medulares de pacientes con enfermedad, pero no en controles sanos. El genoma del HERV-K contendría tres genes uno de los cuales codificaría para una proteína que resultaría especialmente

tóxica para las motoneuronas. Los genes de este virus estarían regulados por TDP-43 de tal manera que la aparición de cambios en él, podrían producir la reactivación del virus favoreciendo la expresión de dichas proteínas y en consecuencia favoreciendo la degeneración de las motoneuronas <sup>(4)</sup>.

### ➤ **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La ELA es una enfermedad rápidamente progresiva y la sintomatología clínica depende de la localización de las motoneuronas afectadas. Básicamente la lesión de la motoneurona superior cursa con déficit motor progresivo, aumento del tono muscular, espasticidad, atrofia muscular e hiperreflexia osteotendinosa con clonus y reflejos de liberación anómalos como el de Babinski o Hoffmann. El síndrome piramidal suele ser simétrico y bilateral. Por otro lado, la lesión de la motoneurona inferior cursa con intenso déficit motor muscular y atrofia progresiva de los músculos de la región afectada con hipotonía y arreflexia osteotendinosa. Padecen fasciculaciones y calambres musculares que pueden manifestarse precozmente, incluso antes que el propio déficit motor. La ELA no cursa con clínica sensitiva aunque existe una disminución de la mielinización de las fibras sensitivas.

Existen diferentes formas de comienzo de la enfermedad, siendo las tres primeras las más frecuentes:

- Espinal: Es la forma de comienzo más común. Generalmente comienza manifestándose con pérdida de fuerza y déficit motor de las extremidades. Las caídas son una forma habitual de inicio de la enfermedad.

- Bulbar: Se afectan las neuronas motoras localizadas en el tronco del encéfalo apareciendo disartria progresiva, de predominio espástico o parálítico que se suele complicar con disfonía y disfagia. Cursa con el reflejo mentoniano exaltado y labilidad emocional.

- Respiratoria: Rara vez, son los síntomas respiratorios los que aparecen en primer lugar. Cursa con insuficiencia respiratoria restrictiva que puede manifestarse inicialmente en el sueño. Progresivamente, aparece una insuficiencia respiratoria hipercapnica que junto con la afectación del diafragma conducen inevitablemente a la muerte del paciente.

- Son menos frecuentes otras formas de inicio como la forma “en barril” que afecta a ambas extremidades superiores, con probable mejor pronóstico, y la forma hemicorporal <sup>(7)</sup>.

Es importante destacar que, en la mayoría de los casos, los núcleos oculomotores y el núcleo medular de Onuf de control esfinteriano suelen estar conservados <sup>(1)</sup>.

La diseminación de la enfermedad se produce habitualmente por continuidad, pero hay formas en las que este patrón no se respeta. Generalmente avanza en sentido centrípeto (una extremidad y después la contralateral) para finalmente seguir una afectación descendente o ascendente en función de la localización inicial <sup>(5)</sup>. En lo que respecta al deterioro cognitivo, éste no suele estar presente en las personas con ELA siendo plenamente conscientes de su situación lo que les provoca un mayor estado de ansiedad y los enfermos presentan una clara tendencia a la depresión. Sin embargo, hasta en un 15-50 % de los casos puede existir demencia fronto-temporal.

### ➤ LESIONES ANATOMOPATOLÓGICAS

Existe degeneración tanto de las neuronas motoras superiores como de las inferiores. En la corteza hay una pérdida de las neuronas piramidales de Betz en el giro prefrontal con degeneración de los tractos piramidales descendentes y reducción del 30% de las fibras mielínicas. El tronco del encéfalo y la médula espinal presentan atrofia con degeneración y pérdida de las motoneuronas inferiores con reemplazamiento astrocítico y proliferación y activación de la microglia con astrogliosis. Las columnas posteriores suelen permanecer intactas y con más frecuencia la afectación es mayor en los núcleos inferiores del tronco cerebral que en los superiores <sup>(1)</sup>. En el músculo hay atrofia por denervación. A nivel citoplasmático se encuentran las siguientes inclusiones: esferoides con un patrón fibrilar argéntofílico y atrofia del soma neuronal <sup>(1)</sup>, estructuras eosinofílicas inmunorreactivas a la hialina en pacientes asociados a la mutación de la SOD1 y en formas no familiares <sup>(1)</sup>, cuerpos de Bunina que contienen cistatina y transferrina predominando en la médula cervical y lumbar e inclusiones de ubiquitina en pacientes con mutaciones en TDP-43 o de la FUS a nivel de las neuronas motoras corticales. Estas últimas no se encuentran en pacientes con mutaciones en SOD1 <sup>(1)</sup>.

En las mutaciones del gen C9orf72 aparecen inclusiones ubiquitinadas p62 en la corteza cerebral, en los ganglios basales y en la corteza del cerebelo <sup>(1)</sup>.

### ➤ DIAGNÓSTICO

La ELA es un proceso patológico de comienzo lento y progresivo cuyo diagnóstico se basa en una serie de criterios establecidos y admitidos, no existiendo pruebas o criterios definitivos de diagnóstico; lo que conlleva dificultad y demora en el mismo y

retraso en la toma de decisiones terapéuticas. Se pone, por tanto en evidencia, la necesidad de reevaluar los criterios diagnósticos utilizados en la actualidad y la necesidad de implementar nuevas estrategias diagnósticas que permitan detectar la enfermedad en estadios más precoces.

El diagnóstico, fundamentalmente clínico, requiere la presencia de signos inequívocos de la misma y ausencia de otras enfermedades que puedan justificarlos. El diagnóstico se apoya en la historia clínica y en la exploración física junto con los estudios electrodiagnósticos, neuroimagen y de laboratorio. La dificultad del diagnóstico es variable y depende fundamentalmente del grado de expresión de la clínica <sup>(5)</sup>.

Generalmente suele producirse retraso en el diagnóstico de la enfermedad. Para evitarlo, los criterios diagnósticos más utilizados son los de El Escorial (tabla 1 en anexo I), que fueron elaborados durante la Federación Mundial de Neurología en 1990, revisados y modificados en 1998 <sup>(1)</sup>. Para establecer el diagnóstico de ésta, se deben cumplir todos los criterios de El Escorial A y B. Además, estos criterios permiten establecer la probabilidad de padecer la enfermedad (Tabla 2 en anexo I). Recientemente los criterios de Awaji (tabla 3 en anexo I) han demostrado aumentar la sensibilidad diagnóstica sin reducir la especificidad. En ellos se equiparán los hallazgos de la electromiografía a hallazgos de la exploración clínica <sup>(8)</sup>.

Además de los criterios clínicos, existen exploraciones complementarias necesarias para confirmar el diagnóstico, aunque no hay consenso sobre las que son obligatorias a realizar:

- Neuroimagen: la RMN es la técnica de elección salvo que exista una contraindicación para ella. Permite detectar alteraciones en cualquier región (cerebral, cervical, médula espinal cervical o torácica) sugestivas de ELA <sup>(1)</sup>.

- Analítica básica incluyendo hemograma, velocidad de sedimentación globular, bioquímica general, vitamina B12, hormonas tiroideas y paratiroideas, anticuerpos antinucleares y anti-GM1 <sup>(1)</sup>.

- Electromiografía: detecta los signos de afectación de la motoneurona inferior. Los signos de denervación y reinervación deben estar presentes en al menos dos músculos inervados por troncos nerviosos y raíces espinales diferentes <sup>(1)</sup>.

- PET-FDG: detecta zonas de hiper e hipometabolismo a nivel cerebral y en el córtex temporal. Permite discriminar entre pacientes con enfermedad y controles sanos <sup>(4)</sup>.

- Estimulación magnética transcraneal: detecta alteraciones en la motoneurona superior. Mide los tiempos de conducción motora central de la vía piramidal.

- Estudios de laboratorio: en la ELA puede producirse una elevación de la CK. Sin embargo, sus cifras nunca superarán dos veces el límite de la normalidad. También se puede valorar la presencia de neurofilamentos ya que en condiciones normales estarían ausentes y su presencia estaría relacionada con la existencia de daño neuronal ya que cuando éste está presente, se liberarían <sup>(4)</sup>.

- Estudios de LCR: Solo se realizan en casos seleccionados.

- Biopsia muscular: Solo se utiliza en aquellos pacientes que tienen grandes elevaciones de la CK para determinar la existencia de una miopatía y así descartar ELA.

Finalmente es importante destacar que el tiempo que transcurre desde que el paciente presenta los primeros síntomas de enfermedad hasta que se diagnostica de forma definitiva, pueden alcanzar 12 meses siendo esto un verdadero problema ya que las terapias, aunque no son curativas, son más eficaces en los estadios iniciales de la enfermedad <sup>(3)</sup>.

#### ➤ **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Existen múltiples patologías (tabla 4 en anexo II) cuya clínica puede hacer sospechar la posibilidad de ELA. Por ello, es muy importante descartarlas para así evitar diagnósticos erróneos. Es excepcional que un paciente que haya sido diagnosticado de ELA finalmente tenga una enfermedad diferente. Es más frecuente lo contrario, atribuir a otra enfermedad los síntomas de la ELA <sup>(5,9,10)</sup>.

#### ➤ **TRATAMIENTO**

La ELA es una enfermedad para la cual no existe un tratamiento curativo. Esto es debido al desconocimiento de su patogenia y a la gran heterogeneidad clínica y genética. Por ello, el tratamiento es fundamentalmente sintomático y dada la complejidad del cuadro debe llevarse a cabo por un equipo multidisciplinar.

Farmacológicamente no ha habido aportaciones en los últimos 20 años, siendo el riluzole el único fármaco que ha demostrado a través de estudios realizados, aumentar la supervivencia de la enfermedad en tres meses aunque no ha conseguido mejorar la calidad de vida. Se trata de un aminoácido ramificado cuyo mecanismo de acción estaría basado en el bloqueo del exceso de acción del glutamato. Se administra por vía oral y es metabolizado a través del citocromo p-450. La recomendación actual es la administración de 50mg de riluzole / 12 horas <sup>(4)</sup>. Es un fármaco bien tolerado, pero no es un fármaco inocuo, sino que generalmente se asocia con alteraciones

gastrointestinales, astenia importante y aumento de las transaminasas e incluso colestasis.

También aprobado por la FDA en 2017, aunque de eficacia restringida a ciertos subgrupos de enfermedad, se dispone de edaravone (Radicava<sup>R</sup>), que se trataría de un fármaco antirradicales libres. Su eficacia fue demostrada en un estudio realizado en Japón donde se observó que los pacientes a los que se les administraba presentaban un enlentecimiento de la progresión de la enfermedad en comparación con aquellos a los que se les administraba placebo <sup>(4)</sup>. Se administra por vía intravenosa durante 60 minutos y diariamente durante 14 días dejando posteriormente otros 14 días de descanso. Puede provocar como efectos adversos dolores de cabeza, así como alergias <sup>(11)</sup>.

Entre otras alternativas terapéuticas aún en fase de investigación destacan:

- Masitinib (Masivet<sup>R</sup>, Rinavet-CA1<sup>R</sup>): inhibe la proliferación y el desplazamiento de la microglía. A pesar de la gran esperanza que se tenía en este fármaco y que se esperaba que se comercializara en 2018, estudios realizados demostraron que no producía cambios significativos con respecto a los fármacos ya existentes, motivo por el cual no se inició su comercialización. Actualmente, se están tratando de hacer modificaciones en él que permitan garantizar mejoría en el paciente tras su aplicación y así poder iniciar su comercialización.

- El Trasplante de Células madre neuronales sería otra posibilidad en estudio ya que permitiría frenar la progresión de la enfermedad. El objetivo sería llevar a cabo la extracción de células madre de la médula ósea del paciente e introducir las por vía intramuscular en aquellos músculos afectados.

- Terapia génica: permitiría sustituir el gen anómalo por uno normal consiguiendo así restablecer la función del gen mutado. Sin embargo, es algo complejo dada la dificultad de dirigir el material genético específicamente a aquellas células o tejidos donde hace falta que el gen ejerza su acción.

- La molécula 123C4 inhibe el receptor (gen) EphA4 implicado en la degeneración y muerte de las neuronas motora. Al bloquearlo, se frenaría la evolución de la ELA.

Además, es importante tener en cuenta que el tratamiento farmacológico tiene una gran importancia. Sin embargo, no debe de ser exclusivo, sino que se debe combinar con tratamiento sintomático y paliativo multidisciplinar desde el momento del diagnóstico ya que se ha demostrado que la combinación de todos ellos, produce importantes beneficios en los pacientes. Entre ellos destacan:

- Cuidados nutricionales: Son pacientes que debido a la dificultad para tragar y masticar suelen presentar importantes pérdidas de peso así como una mayor facilidad

para los atragantamientos. Sería adecuado administrar espesantes y dar soportes nutricionales adicionales. En los casos avanzados de enfermedad puede valorarse la posibilidad de gastrostomía. Se ha demostrado que el mantenimiento de un adecuado índice de masa corporal se relaciona con una mayor supervivencia <sup>(1,5)</sup>.

- Cuidados respiratorios: Su manejo es crucial. Se deben realizar controles de la función respiratoria cada tres meses desde el diagnóstico. La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) mejora la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con ELA. Cuando la enfermedad evoluciona, la dependencia de la ventilación puede ser total, siendo necesaria la ventilación externa con CPAP o BIPAP y en estadios finales la traqueotomía y ventilación mecánica invasiva (VMI) siempre y cuando se cuente con la aceptación del paciente <sup>(1,5)</sup>.

- Rehabilitación: para mantener al paciente en las condiciones más óptimas posibles. Por ejemplo, la rehabilitación respiratoria va a favorecer la adaptación de los mecanismos ventilatorios, el foniatra favorecerá la mejora de la comunicación y de la deglución <sup>(1,5)</sup>.

- Apoyo psicológico: Los pacientes son conscientes del deterioro progresivo que sufren lo que les genera importantes trastornos emocionales como depresión.

- Trastornos del sueño: generalmente son secundarios al estado de ansiedad que presentan. Deben tratarse con hipnóticos y evitarse las benzodiacepinas por la depresión respiratoria que producen <sup>(1,5)</sup>.

- Sialorrea: Es debido a la dificultad para tragar. Como primera opción de tratamiento la amitriptilina. También puede ser tratada con atropina. En casos refractarios puede plantearse como segunda línea de tratamiento la inyección de toxina botulínica <sup>(1,5)</sup>.

- La espasticidad y los calambres musculares: El abordaje se realiza con baclofeno, sulfato de quinidina o tizanidina aunque ninguno de ellos ha demostrado gran eficacia <sup>(1,5)</sup>.

Dada la inexistencia de un tratamiento curativo para la ELA, es esencial motivar, fomentar, incentivar y financiar la investigación, en la búsqueda de alternativas terapéuticas eficaces.

## ➤ **EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO**

La ELA puede aparecer en semanas o incluso meses. La clínica debuta de manera insidiosa apareciendo inicialmente déficit motor focal que poco a poco se extiende a amplios grupos musculares. Finalmente, la muerte sobreviene entre los 3-5 años después del inicio de los síntomas como consecuencia de la insuficiencia respiratoria.

Aproximadamente el 50% de los pacientes diagnosticados de ELA fallecen en los tres primeros años tras el diagnóstico y sólo el 10% de los diagnosticados sobreviven 10 años <sup>(3)</sup>. En lo que respecta al pronóstico, es una enfermedad de mal pronóstico debido a la ausencia de tratamiento curativo y a la baja supervivencia de las personas afectadas a largo plazo. El inicio de la enfermedad es clave en él teniendo peor pronóstico las formas de comienzo bulbar. Así mismo determinados factores como el sexo masculino, alteraciones cognitivas y nutricionales, pérdida de fuerza muscular de cuello y trascurso corto de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de la enfermedad, son considerados de mal pronóstico.

## **OBJETIVOS**

Los objetivos propuestos para esta revisión crítica sobre la ELA, son:

### **Objetivos principales:**

- Valorar la eficacia terapéutica del riluzole y conjuntar las nuevas alternativas en investigación.
- Analizar la efectividad y metodología actual del tratamiento integral y multidisciplinar.
- Identificar los medios prioritarios, de mayor utilidad y eficacia, en el terapéutico de la enfermedad.

### **Otros Objetivos relevantes:**

- Establecer y sintetizar los conocimientos etiológicos actuales.
- Valorar la importancia de los genes implicados en el desarrollo de la enfermedad familiar.
- Determinar la validez de los criterios diagnósticos empleados en la actualidad.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Con el fin de conseguir una información científica actualizada, que permita realizar una revisión narrativa y crítica de calidad sobre la Esclerosis Lateral Amiotrófica, se ha realizado la siguiente sistemática para la búsqueda, recuperación y selección de la bibliografía pertinente:

### **Fuentes de información: Procedimiento de trabajo y selección.**

Los estudios analizados se han obtenido mediante búsquedas bibliográficas en las bases de datos de la **US National Library of Medicine** en su prestación de **PubMed**, **Biblioteca Cochrane Plus** y **Clinical Key**. En ellas, con la información de uso, tutorial o ayuda de cada base de datos utilizada, y mediante descriptores, operadores lógicos

o booleanos y la aplicación de filtros metodológicos adicionales, en las bases que disponen de ellos, para acotar/limitar las búsquedas, se han configurado las sintaxis de búsqueda y estrategias de búsqueda. Para la selección de los estudios se ha realizado un análisis del título, excluyendo los artículos duplicados. A continuación, mediante la lectura del resumen de los elegidos, se han excluido los artículos no relacionados con contenidos de interés. Por último, tras la lectura del texto completo, se han incluido los estudios que cumplen los criterios de selección utilizados o predeterminados. Los criterios de selección de los estudios recuperados, se realizaron en función de su validez, importancia y aplicabilidad, siguiendo los criterios establecidos por Straus SE, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM. 4th ed. Churchill Livingstone: Edinburgh; 2019. Asimismo se han revisado las citas de los trabajos seleccionados, utilizando aquellas que cumplían los criterios de selección establecidos. Mediante bases de revisión integrada (Uptodate) y revisión de libros actuales y monografías de prestigio y calidad, se obtuvo la información más actualizada sobre la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA).

Las estrategias o sintaxis de búsqueda realizadas son las siguientes:

- **US National Library of Medicine. PubMed:**
  - Search **amyotrophic lateral sclerosis** Sort by: **Publication Date** Filters: **Review; Meta-Analysis; Systematic Reviews; published in the last 5 years; Core clinical journals. Artículos recuperados: 28.**
  - Search **amyotrophic lateral sclerosis** Sort by: **Publication Date** Filters: **Randomized Controlled Trial; published in the last 5 years; Core clinical journals. Artículos recuperados: 10.**
  - Search **amyotrophic lateral sclerosis AND riluzole AND (efficacy OR effectivity)** Sort by: **Publication Date** Filters: **Randomized Controlled Trial; published in the last 5 years. Artículos recuperados: 10**
  - Search **amyotrophic lateral sclerosis AND diagnosis AND (sensitivity OR specificity OR predictive OR probability OR likelihood OR accuracy)** Sort by: **Publication Date** Filters: **published in the last 5 years; Core clinical journals. Artículos recuperados: 32.**
  - Search **amyotrophic lateral sclerosis AND treatment AND (efficacy OR effectivity OR safe\*)** Sort by: **Publication Date** Filters: **Randomized Controlled Trial; Core clinical journals. Artículos recuperados 28**

- **Biblioteca Cochrane Plus:**
  - **esclerosis lateral amiotrófica: ti, ab, kw con fecha de publicación en la Biblioteca Cochrane Entre Jan 2015 y Apr 2019, en Revisiones Cochrane (Se han buscado variaciones de la palabra Amyotrophic Lateral Sclerosis). Artículos recuperados: 3**
- **Clinical Key:**
  - **esclerosis lateral amiotrófica. Revistas. Revisiones narrativas. Texto completo. 6 meses: 42.**
  - **esclerosis lateral amiotrófica. Revistas. Revisiones sistemáticas. Metaanálisis. Texto completo. 5 años: 53**
  - **esclerosis lateral amiotrófica. Revistas. Ensayo clínico controlado. Texto completo. 5 años: 29**

Tras este proceso, se seleccionaron un total de 17 artículos o temas, utilizándose la información obtenida de éstos por ser la más relevante para realizar el presente estudio. La bibliografía se organizó siguiendo las normas de Vancouver.

## **RESULTADOS**

La ELA es la enfermedad que conduce a la atrofia muscular, parálisis y muerte entre los 3-5 años desde su comienzo. En España, la ELA es el tercer trastorno neurodegenerativo más incidente, tras la demencia y el Parkinson. Su incidencia es de 3 casos por cada 100000 habitantes con unos 900 nuevos casos al año <sup>(4)</sup>.

Genéticamente la ELA Familiar representa un 10 % de los casos, es hereditaria y con importante heterogeneidad fenotípica y genética. Los genes de mayor interés implicados son: C9orf72 en el 40% de los casos, SOD1 que representaría el 20% de los casos, FUS el 1-5% y TARBDP el 1-5%. Se han descrito otros genes, más excepcionales <sup>(5)</sup>.

Etiopatogénicamente, una de las hipótesis más aceptadas es que la ELA familiar podría ser consecuencia de alteraciones en el procesamiento del ARN que interaccionan desencadenando apoptosis neuronal mediante estrés oxidativo, excitotoxicidad y disfunción mitocondrial mientras que la ELA esporádica, aparece de forma aleatoria y representa el 90% de los casos. No presenta antecedentes familiares siendo el resultado de la interacción de factores ambientales con la susceptibilidad genética, inmunológica y neuronal sobre oxidación, transcripción, diferenciación neuronal e inflamación y recambio proteico intracelular

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, y se apoya en la historia clínica y en la exploración física. Se utilizan en el diagnóstico los criterios de El Escorial junto con los recientes criterios de Awaji que han demostrado tener más sensibilidad. Además, son necesarias exploraciones complementarias.

El hecho de que no existan unos criterios estándar para el diagnóstico de la enfermedad, hace que se produzca una gran demora en el mismo. Por ello, se están abriendo líneas de investigación para la identificación de técnicas que permitan un diagnóstico más precoz. Así destacan:

- PET-FDG: Se llevó a cabo un estudio en el que se pretendía investigar el FDG (F-2-fluoro-2deoxy-d-glucose) como marcador para la discriminación de pacientes enfermos de ELA con respecto a controles sanos. Para ello, se estudiaron un total de 195 pacientes con ELA y 40 controles sanos. Este estudio permitió evidenciar mediante la detección del FDG que se producían cambios metabólicos en el cerebro de los pacientes con ELA, objetivándose regiones de hipometabolismo en la región frontal, motora y en la corteza occipital y zonas con hipermetabolismo en mesencéfalo, polo temporal e hipocampo mientras que en pacientes sanos no había dichas modificaciones <sup>(16)</sup>
- Determinación de neurofilamentos finos en sangre y LCR para evaluar su presencia en pacientes con ELA y su papel en la progresión y en la supervivencia. Su presencia permitió discriminar entre pacientes sanos y enfermos con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 95% ya que éstos solo estaban presentes en los pacientes enfermos. Su presencia se relacionó con el pronóstico ya que cuanto mayor era su número, peor era el pronóstico de la enfermedad <sup>(17)</sup>

Farmacológicamente destaca el riluzole que ha demostrado aumentar la supervivencia tres meses sin mejorar la calidad de vida. Es bien tolerado aunque asocia efectos adversos. Por otro lado, con eficacia restringida, está aprobado edaravone (Radicava<sup>®</sup>) <sup>(4)</sup> que se utiliza por vía intravenosa y tiene efectos adversos relacionados con cefalea y alergias <sup>(11)</sup> Entre las alternativas terapéuticas, en fase de investigación, se cuenta con Masitinib (Masivet<sup>®</sup>, Rinavet-CA1<sup>®</sup>), el trasplante de células madres neuronales, la terapia génica y la molécula 123C4. Por último destacar un estudio reciente basado en la inyección intratecal de adipocitos autólogos derivados de mesénquima de las células estromales que inicialmente era muy esperanzador pero que sin embargo, a pesar de que los resultados de eficacia y seguridad fueron positivos, no se demostró el ralentizamiento de la enfermedad. Para ello, tras la inyección de dosis crecientes de adipocitos eran seguidos clínicamente y analíticamente y mediante escalas de

funcionalidad de ELA comparándolos con los que se habían realizado antes de la inyección <sup>(12)</sup>.

Además es preciso en el paciente con ELA, combinar el uso de fármacos con tratamiento multidisciplinar que incluye cuidados nutricionales, respiratorios, rehabilitación, apoyo psicológico, facilitar el sueño y el control de la espasticidad y calambres musculares. Estos aspectos no son los únicos del tratamiento integral, pero sí los más representativos y necesarios.

Sin embargo, no existe consenso, evaluación, ni metodología del tratamiento multidisciplinar y la mayor parte de los pacientes no los reciben, especialmente aquel que afecta al aspecto psicológico.

Para concluir en lo que a tratamiento se refiere, teniendo en cuenta la importante implicación de los genes en el desarrollo de la enfermedad, sería adecuado llevar a cabo el estudio de ellos para determinar el mecanismo por el cual la presencia de la mutación en el gen desencadena el desarrollo de la enfermedad, lo que permitiría abrir nuevas líneas de investigación terapéuticas que lograsen identificar un fármaco eficaz para su tratamiento. Además, el conocimiento de los genes implicados en su desarrollo también permitiría determinar el riesgo de que familiares de primer grado de pacientes con ELA la desarrollen y en casos en los que se valore la posibilidad de tener descendencia, valorar el riesgo de transmisión y en consecuencia poder dar consejo genético y quién sabe si en un futuro, con el progreso en la investigación de la terapia génica, la modificación de los genes afectados evitando así el desarrollo de la enfermedad en la descendencia. Para finalizar con el apartado de los resultados, se ha incrementado la evidencia epidemiológica de la relación que existe entre ELA y un amplio espectro de enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas en pacientes y familiares. Entre ellas destacan la esquizofrenia, brotes psicóticos, autismo, alcoholismo, conductas obsesivo-compulsivas y comportamientos suicidas. Este hecho se evidenció en un estudio que mostró un aumento de expansiones en el gen C9orf72 en los familiares de pacientes diagnosticados de ELA lo que les predisponía a un mayor riesgo de dichas manifestaciones neuropsiquiátricas<sup>(13)</sup>. Además, otro estudio diferente, que analizaba pacientes que presentaban enfermedad neurodegenerativa y pacientes con enfermedad psiquiátrica previa, determinó que ambos tenían mayor riesgo de desarrollo de ELA, y los diagnosticados de ELA mayor riesgo de desarrollar enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas. Las asociaciones de mayor impacto son las relacionadas con demencia frontotemporal, enfermedad de Parkinson, Alzheimer, neurosis, depresión y abuso de drogas. Los familiares de primer grado de pacientes con ELA tienen mayor riesgo de enfermedades neurodegenerativas y los hijos de enfermedades psiquiátricas <sup>(14)</sup>.

## **DISCUSIÓN**

El objetivo con el que se realiza esta revisión sistemática sobre la ELA es llevar a cabo un abordaje completo sobre la enfermedad revisando las publicaciones antiguas y comparándolas con las que se han realizado en los últimos tiempos con el objetivo de valorar los avances y los nuevos descubrimientos que se han obtenido en el conocimiento y desarrollo de la enfermedad así como en aspectos diagnósticos y terapéuticos de la misma. El conocimiento de la enfermedad y su etiopatogenia sigue siendo un enigma, aunque la investigación depara que la ELA familiar es hereditaria y los genes de mayor interés implicados son: C9orf72, SOD1, FUS y TARBDP, pudiendo ser el resultado de trastornos en procesamiento del ARN <sup>(5)</sup>. La ELA esporádica deriva de la interrelación de elementos ambientales con predisposición genética, inmunológica y neuronal en relación a los fenómenos metabólicos y estructurales intracelulares. Estos conocimientos son de importancia para valorar el riesgo de padecer la enfermedad intrafamiliarmente e investigar nuevas alternativas terapéuticas, hecho que supone el principal objetivo en investigación.

En julio de 2016 se publica la valoración de la sensibilidad y especificidad de los criterios de Awaji en comparación con los criterios de El Escorial de diagnóstico de ELA. Los resultados muestran que la sensibilidad de los criterios de Awaji (57%) fue mayor, siendo especialmente relevante, en aquellas formas de ELA de predominio bulbar y de inicio en las extremidades, en comparación con la sensibilidad que se obtuvo para los criterios de El Escorial (45%), Sin embargo, no se mostraron diferencias entre ambos criterios en lo que a especificidad se refiere. Además, se realizan exploraciones complementarias como electromiografía, neuroimagen, PET-FDG, estimulación magnética transcraneal, estudios de laboratorio, de LCR y biopsia muscular cuando fueron necesarias confirmar el diagnóstico<sup>(15)</sup>. Con el tiempo, se incluirán nuevos parámetros para llevar a cabo el diagnóstico de la enfermedad de forma más precoz lo que permitirá un inicio más temprano del tratamiento, obteniéndose así mayores beneficios. Por ello, actualmente se está valorando la detección de neurofilamentos finos en sangre y LCR en pacientes con alta sospecha de ELA ya que éstos solo estarían presentes si existe enfermedad además de aportar información real sobre el pronóstico de la misma.

A nivel farmacológico, destaca principalmente riluzole. Con eficacia limitada se dispone de edaravone (Radicava<sup>R</sup>)<sup>(4)</sup>, siendo múltiples las alternativas de tratamiento que se están investigando. Los pacientes deben recibir un tratamiento integral a medida que se produce la progresión de la enfermedad. Sin embargo, a pesar de su

importancia la mayor parte de los afectados no reciben este tratamiento multidisciplinar especialmente aquel que hace referencia al aspecto psicológico. En relación con el aspecto psicológico de la ELA, estudios recientes han puesto de manifiesto la estrecha relación que existe entre esta enfermedad y ciertos trastornos psiquiátricos, no solo en pacientes ya diagnosticados de ELA sino también en sus familiares<sup>(13)</sup>. Sin embargo, a pesar de que se están produciendo importantes avances en el estudio de la ELA aún son muchos los enigmas que existen sobre ella dificultándose así su abordaje.

## **CONCLUSIONES**

1. Riluzole es el único tratamiento farmacológico disponible, aumenta la supervivencia unos 90 días, no mejora la calidad de vida y su utilización se acompaña de efectos adversos. De forma restringida se dispone de edaravone. Masitinib, el trasplante de células madres, la terapia génica y la molécula 123C4 son alternativas terapéuticas en investigación.
2. El tratamiento integral y multidisciplinar incluye cuidados nutricionales, respiratorios, rehabilitación, apoyo psicológico, facilitar el sueño y el control de la espasticidad y calambres musculares. No existen consenso, ni estudios que validen su metodología. La mayoría de los pacientes lo reciben pero de forma descoordinada y hay carencia especialmente con respecto al apoyo psicológico
3. Es prioritario y útil realizar con eficacia cuidados nutricionales, respiratorios, rehabilitación, apoyo psicológico, facilitar el sueño y el control de la espasticidad y calambres musculares como elementos más relevantes y necesarios del tratamiento integral en el paciente con ELA.
4. La ELA familiar es hereditaria siendo consecuencia de alteraciones en el procesamiento del ARN, que desencadenan apoptosis neuronal. La ELA esporádica, la más frecuente, es consecuencia de factores ambientales en interacción con susceptibilidad genética, inmunológica y neuronal.
5. Los genes determinantes de más relieve son C9orf72, SOD1, FUS y TARBDP.
6. La sensibilidad de los criterios de Awaji en formas de predominio bulbar y de inicio en las extremidades es del 57%, en comparación con el 45% que se obtuvo para los criterios de El Escorial. La especificidad no varía entre ambos criterios. No hay consenso sobre la utilización de exploraciones complementarias, incluso ni para el diagnóstico diferencial.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1 - Garrido, FJ. Manual de las enfermedades neuromusculares. Esclerosis Lateral Amiotrófica. Madrid: Ergon; 2017.

2 - Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chiò A, Mitchell D, Swingler RJ, Millul A, Benn E, Beghi E; EURALS. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81 (4):385-90.

3 - Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017; 377 (2):162-172

4 - van Es MA, Hardiman O, Chio A, Al-Chalabi A, Pasterkamp RJ, Veldink JH, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2017; 390(10107):2084-2098.

5 - Infante J. Enfermedades degenerativas y cerebelosas. Barcelona: Elsevier; 2018.

6 - Clement AM<sup>1</sup>, Nguyen MD, Roberts EA, Garcia ML, Boillée S, Rule M, McMahon AP, Doucette W, Siwek D, Ferrante RJ, Brown RH Jr, Julien JP, Goldstein LS, Cleveland DW. Wild-type nonneuronal cells extend survival of SOD1 mutant motor neurons in ALS mice. *Science*. 2003; 302 (5642):113-7.

7 - National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Esclerosis lateral amiotrófica Consultado el 16 de Abril de 2019. [https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/sclerosis\\_lateral\\_amiotrofica.htm](https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/sclerosis_lateral_amiotrofica.htm)

8 - de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, Mills K, Mitsumoto H, Nodera H, Shefner J, Swash M. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol*. 2008; 119 (3):497-503.

9 - EYMARD B. Myasthenia, from the internist's point of view]. *Rev Med Interne*. 2014; 35 (7):421-9.

10 - García Zenón T, Villalobos Silva JA, Rodríguez Hinojosa H. Miastenia gravis: caso clínico y revisión de la bibliografía. *Med Int Mex* 2011; 27 (3):299-309.

11 - Hardiman O, van den Berg LH. Edaravone: a new treatment for ALS on the horizon? *Lancet Neurol*. 2017; 16 (7): 490-491.

12 - Staff NP, Madigan NN, Morris J, Jentoft M, Sorenson EJ, Butler G, Gastineau D, Dietz A, Windebank AJ. Safety of intrathecal autologous adipose-derived mesenchymal stromal cells in patients with ALS. *Neurology*. 2016; 87(21):2230-2234.

- 13 - O'Brien M, Burke T, Heverin M, Vajda A, McLaughlin R, Gibbons J, Byrne S, Pinto-Grau M, Elamin M, Pender N, Hardiman O. Clustering of Neuropsychiatric Disease in First-Degree and Second-Degree Relatives of Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2017 Dec 1;74 (12) : 1425-1430.
- 14 - Longinetti E, Mariosa D, Larsson H, Ye W, Ingre C, Almqvist C, Lichtenstein P, Piehl F, Fang F. Neurodegenerative and psychiatric diseases among families with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* 2017; 89 6):578-585.
- 15 - Geevasinga N, Menon P, Scherman DB, Simon N, Yiannikas C, Henderson RD, Kiernan MC, Vucic S. Diagnostic criteria in amyotrophic lateral sclerosis: A multicenter prospective study. *Neurology.* 2016; 87 (7): 684-90.
- 16 - Pagani M, Chiò A, Valentini MC, Öberg J, Nobili F, Calvo A, Moglia C, Bertuzzo D, Morbelli S, De Carli F, Fania P, Cistaro A. Functional pattern of brain FDG-PET in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* 2014; 83(12):1067-74.
- 17 - Lu CH, Macdonald-Wallis C, Gray E, Pearce N, Petzold A, Norgren N, Giovannoni G, Fratta P, Sidle K, Fish M, Orrell R, Howard R, Talbot K, Greensmith L, Kuhle J, Turner MR, Malaspina A. Neurofilament light chain: A prognostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* 2015; 84 (22) :2247-57.

## **ANEXO I**

Tabla 1: criterios diagnósticos de El Escorial

### **CRITERIO DEL ESCORIAL (tabla 1)**

#### **A. Presencia de:**

- Signos clínicos, neurofisiológicos o neuropatológicos de enfermedades de motoneurona inferior
- Signos clínicos de afectación de motoneurona superior
- Signos de progresión de la enfermedad en la misma región o diferentes

#### **B. Ausencia de:**

- Signos neurofisiológicos o anatomopatológicos compatibles con otro proceso capaz de producir afectación de motoneurona superior y/o inferior
- Hallazgos en la neuroimagen que puedan explicar los signos clínicos y neurofisiológicos observados.

Tabla 2: probabilidad de padecer ELA

### **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ELA (tabla 2)**

ELA clínicamente definida: signos clínicos de motoneurona inferior (MNI) y superior (MNS) en 3 regiones (bulbar, cervical torácica o lumbar)

ELA clínicamente probable: signos clínicos de MNI y MNS en 2 regiones con signos de motoneurona superior en regiones rostrales a las de motoneurona inferior.

ELA clínicamente probable apoyada por exámenes complementarios: signos clínicos de MNS en una región y criterios electrofisiológicos de MNI en dos regiones

ELA clínicamente posible:

- Signos de MNS y MNI en una misma región únicamente
- Signos de MNS en dos regiones
- Signos de MNS y MNI con los signos de MNI rostrales a los de MNS

Tabla 3: criterios de Awaji

### **MODIFICACIÓN DE LOS CRITERIOS NEUROFISIOLÓGICOS EN EL CONSENSO DE AWAJI (tabla 3)**

#### **Criterios diagnósticos electromiográficos:**

Para la evaluación de la MNI el EMG de aguja tiene el mismo valor que la clínica.

Se pueden encontrar cambios neurogénicos crónicos como:

- Potenciales de unidad motora (PUM) con aumento de la duración y la amplitud, usualmente con un aumento del número de fases
- Disminución del reclutamiento motor
- Usando un filtro de banda ancho 500 Mhz a 5 KHz se observan PUM inestables y complejos

En la ELA se suelen observar fasciculaciones y ondas positivas en músculos sanos.

En la presencia de cambios neurogénicos crónicos potenciales de fasciculación preferiblemente de morfología compleja son equivalente a las fibrilaciones y las ondas positivas.

## **ANEXO II**

Diagnóstico diferencial:

### **Diagnóstico diferencial ELA (tabla 4)**

Enfermedades genéticas: enfermedad de Kennedy, atrofia espinal del adulto, déficit de hexosaminidasa A, citopatía mitocondrial, enfermedad por poliglucanos, paraparesia espástica, adrenoleucodistrofia.

Causas toxicometabólicas: mielopatía por radiación, tirotoxicosis, hiperparatiroidismo, déficit de cobre y vit B12, envenenamiento por plomo o mercurio

Enfermedades infecciosas: Enfermedad de Lyme, neurosífilis, VIH, síndrome postpolio

Enfermedades inmunes: miastenia gravis, miositis por cuerpos de inclusión, enfermedades paraneoplásicas, neuropatía motora por bloqueos de conducción

Otras: mielopatía cervical, tumores de la base del cráneo