



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina, Dermatología y Toxicología

TRABAJO FIN DE GRADO

**ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA:
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ANÁLISIS DE
SUPERVIVENCIA.**

Presentada por.

Carlos de Granda Beltrán

Dirigida por:

Félix del Campo Matías

Resumen

Objetivo: describir las características y hacer un análisis de supervivencia de los pacientes seguidos en el proceso de enfermedad neuromuscular del Hospital Universitario Río Hortega (HURH).

Diseño: estudio descriptivo y retrospectivo de los pacientes en seguimiento por la unidad multidisciplinar de enfermedades neuromusculares desde el 1 Marzo de 2007 al 1 de Abril de 2018.

Sujetos: Las variables analizadas fueron la edad, sexo, fecha de fallecimiento, fecha de inicio de síntomas, fecha de diagnóstico, primera y última espirometría y gasometría, ventilación mecánica no invasiva (VMNI) y fecha de inicio, ventilación mecánica (VM) mediante traqueotomía y fecha de inicio, PEG y supervivencia.

Estadística: medias, medianas y porcentajes. T-student, Chi-square, Kaplan-Meier y Regresión de cox.

Resultados: 39 pacientes; el 41% eran mujeres. La edad media al diagnóstico fue $65,2 \pm 12,3$. El 51,3% presentaron una forma espinal de inicio y el 48,7% bulbar. La mediana del retraso diagnóstico fue $12 \pm 1,3$ meses (9,2-14,7).

Fallecieron el 48,7% de los pacientes. La mediana de supervivencia fue de 32 meses (IC95%=23,5-40,4). Los menores de 60 años tuvieron una mediana de supervivencia de 48 meses (IC95%=33,8-62,1) y los mayores de 60 años 19 meses (IC95%=4,8-33,12). Estas diferencias fueron significativas ($p=0,032$). Al ajustar mediante regresión de Cox con el sexo, fenotipo y VMNI el valor de la p fue de 0,05. No se encontraron diferencias significativas en la mediana de supervivencia entre el inicio bulbar (29 ± 13 meses, IC95%=3,5-54,4) y el inicio espinal (36 ± 9 meses, IC95%=18,3-53,6). No hubo diferencias significativas en la supervivencia al comparar el retraso diagnóstico inferior a 12 meses ($29 \pm 9,5$ meses, IC95%=10,3-47,6) con el superior a 12 meses ($48 \pm 9,8$ meses, IC95%=28,5-67,4). El 79,5% recibieron VMNI con una supervivencia media de $35,1 \pm 5$ meses (IC95%=24,3-45,9). No se encontraron diferencias significativas con los que no la recibieron ($32,6 \pm 7,5$ meses, IC95%=17,8-47,6). En el 12,8% se indicó traqueotomía con una mediana de supervivencia de 40 meses, en comparación a los 32 meses (IC95%=10,1-53,8) de los que no tuvieron

traqueotomía ($p=0,449$). El 33,3% se benefició del uso de PEG con una mediana de supervivencia de 40 meses (IC95%=13,1-66,8), sin diferencias significativas con los que no tuvieron PEG; 32 meses (IC95%=22-41,9)

Conclusiones: La mediana de la supervivencia fue de 32 meses. La edad al diagnóstico mayor de 60 años constituye un factor de mal pronóstico debido a que la supervivencia en estos es 29 meses inferior. No se encontraron diferencias significativas en el análisis de supervivencia del resto de variables. Sin embargo, siguen la misma tendencia que la evidencia disponible hasta el momento.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	9
3. MATERIAL Y MÉTODOS	10
4. RESULTADOS	12
5. DISCUSIÓN	14
6. CONCLUSIONES.....	18
7. BIBLIOGRAFÍA	19

1. INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad crónica y neurodegenerativa que pertenece al grupo de enfermedades neuromusculares. Se caracteriza por la pérdida progresiva y selectiva de las neuronas motoras de la corteza y del tronco cerebral, así como de la médula espinal.

La prevalencia de la ELA en Europa se sitúa en 1,1/100.000 habitantes a diferencia de EEUU que es de 2,94-5 por 100000 habitantes. La incidencia en Europa es de 1,97/100.000 habitantes¹. En España, los estudios realizados muestran una prevalencia de 5/100.000 y una incidencia de 1,4/100.000²

Existe una gran heterogeneidad tanto en la forma de presentación como en la progresión de la enfermedad. Por ello, se prefiere referirse a la ELA como un síndrome más que como una entidad singular. A pesar de esta importante variabilidad, la mayoría de los pacientes (60%) fallecen en los primeros 3 años, principalmente por insuficiencia respiratoria. Sin embargo, existe un 10% que tiene una supervivencia mayor (8 años)³.

La etiología de la ELA es desconocida, pero se acepta que es el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales. El 10% de los pacientes presentan la forma familiar con mutaciones en distintos genes y los restantes la forma esporádica⁴. La explicación a esta variabilidad parecen ser las diferencias en la patogenia de la enfermedad.

La identificación de la forma de presentación de la ELA es crucial para estimar como será la progresión, pronóstico y supervivencia del paciente. Los fenotipos se clasifican, generalmente, en función del lugar de inicio de los síntomas; inicio espinal o bulbar. Además, existe una subclasificación que incluye las motoneuronas afectadas, así se diferencia entre: el ELA clásico con afectación de varios segmentos espinales de motoneurona superior e inferior, esclerosis lateral primaria caracterizada por verse afectadas solo las motoneuronas superiores, atrofia muscular progresiva que por el contrario son las motoneuronas inferiores

las afectadas y por último la parálisis bulbar progresiva en la que el problema reside en las motoneuronas inferiores de los pares craneales IX, X y XII^{3 5}.

La progresión de la enfermedad y su nefasto pronóstico hace que el diagnóstico sea devastador tanto para el paciente como para los familiares. Según la Encuesta Nacional sobre Discapacidad y Dependencia de 2008 la ELA figura como una de las principales causas de discapacidad². Las formas poco comunes de presentación junto al bajo nivel sospecha y la mala interpretación de los hallazgos electrofisiológicos y neuroradiológicos conducen a un importante retraso diagnóstico (13,6-14,6 meses)⁶. En el año 1990, la Federación Mundial de Neurología estableció los criterios diagnósticos conocidos como criterios de El Escorial que permiten establecer el nivel de certeza del diagnóstico del ELA en definitivo, probable, posible y sospecha. Fueron revisados en 1998, añadiendo criterios electrofisiológicos a los criterios clínicos iniciales, momento en el que pasaron a denominarse criterios de Arlie. Finalmente, volvieron a ser revisados en 2008 por Awaji-Shima produciendo un importante aumento de su sensibilidad.

La función respiratoria en la ELA depende de la afectación de la musculatura inspiratoria, espiratoria y orofaríngea. En función de que músculos se vean implicados va a aparecer clínica de hipoventilación alveolar, tos ineficaz y/o trastornos en la fonación y deglución respectivamente. La clínica, la exploración física y las pruebas complementarias permiten monitorizar la evolución y anticiparse a la aparición de complicaciones. Los síntomas respiratorios avanzan progresivamente desde la hipersomnolia diurna, cansancio, obnubilación y cefalea matutina como consecuencia de la hipoventilación alveolar nocturna, a disnea y ortopnea en fases más avanzadas cuando la hipoventilación se hace diurna. Esta disnea puede verse aumentada por la pérdida de la capacidad para realizar una tos eficaz que produce el acúmulo de secreciones. En algunas ocasiones, aparecen episodios de broncoaspiraciones por debilidad de la musculatura bulbar o infecciones que pueden deteriorar la función respiratoria de forma aguda. La exploración física evidencia, a lo largo del curso de la enfermedad, el aumento de la frecuencia respiratoria, la pérdida de coordinación toracoabdominal y el reclutamiento de la musculatura accesorio. La gasometría se caracteriza por una

hipoxia que pasa de ser hipocápnica en fases tempranas a hipercápnica con un gradiente alveolo-arterial normal⁷

La progresión de la enfermedad puede ser valorada mediante varias escalas, siendo The Revised ALS Functional Rating Scale (ALSFRS-R) la más usada. Se trata de una herramienta que permite saber la funcionalidad del paciente mediante unos ítems sobre los síntomas bulbares, espinales y la función respiratoria dando una puntuación al paciente que oscila desde el 0, cuando existe máxima discapacidad, a 48 que refleja una función normal. Individualizar cada caso y predecir el pronóstico es un reto para el médico dada la heterogeneidad de la enfermedad. La edad mayor de inicio, el retraso en el diagnóstico, un ALSFRS-R bajo, una caída brusca del ALSFRS-R, el inicio bulbar o con síntomas respiratorios, capacidad vital forzada (CVF) baja, caída brusca de la CVF, número de regiones de motoneurona inferior (MNI) afectadas y el diagnóstico de ELA definitivo según los criterios de El Escorial, son los principales factores de mal pronóstico^{3 9 10}.

El tratamiento de los afectados por ELA debe ser integral, multidisciplinar y precoz; desde el primer momento del diagnóstico. Durante los últimos años, se ha demostrado la importancia de la atención por un equipo multidisciplinar ya que aumenta la supervivencia 2,5 meses¹¹. De esta forma y una vez diagnosticado, el paciente es seguido por los diferentes especialistas. El Riluzole es el tratamiento estándar y el único fármaco que aumenta la supervivencia¹². El fallo respiratorio destaca por ser la principal causa de muerte. La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) supone un punto clave en el tratamiento de estos pacientes ya que aumenta la calidad de vida y la supervivencia 7-12 meses^{13 14}. Ultimamente, comienza a ganar importancia el concepto calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) que puede ser valorado mediante cuestionarios, siendo el SF-36 uno de los más relevantes. Se trata de un concepto subjetivo que considera que la salud no implica solo la ausencia de enfermedad sino también otros factores. El funcionamiento social, físico y cognitivo así como la movilidad, el cuidado personal y el bienestar emocional son las dimensiones que más se relacionan con este constructo¹⁵.

En etapas más avanzadas de la enfermedad, cuando el fracaso respiratorio no puede ser manejado mediante VMNI puede ser necesario el uso de ventilación mecánica (VM) mediante traqueotomía que aumenta la supervivencia 12 meses¹⁶. El manejo del paciente se completa mediante el uso de gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) y el manejo sintomático de la sialorrea, secreción bronquial y espasticidad. Finalmente, el médico debe ser consciente que llega un momento en el que las medidas terapéutica deben orientarse hacia el alivio del sufrimiento respetando siempre la voluntad del paciente. Este momento puede llegar por un fracaso de las medidas de soporte respiratorio o porque el paciente rechaza el inicio o mantenimiento de estas. La herramienta fundamental para estas situaciones será el documento de instrucciones previas.

Desde hace varios años el HURH cuenta con un proceso de enfermedades neuromusculares que permite homogeneizar el manejo de la patología y el acceso programado y coordinado a los diversos especialistas. Sin embargo, la bibliografía existente hasta el momento cuenta con escasos estudios descriptivos y ensayos clínicos acerca de las implicaciones de estos procesos asistenciales. Así, aparece la necesidad de evaluar cómo se está realizando el manejo de esta patología según la evidencia disponible y esclarecer que medidas paliativas incrementan realmente la supervivencia del paciente.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis.

La ELA es la enfermedad neuromuscular (ENM) más frecuente en el adulto y tiene un curso progresivo produciendo la muerte del paciente, generalmente por fallo respiratorio, en un media de 5 años. Genera un gran impacto en el paciente y los cuidadores ya que da lugar a una importante discapacidad física, disminución de la calidad de vida y mala adaptación psicosocial. No existe tratamiento curativo y las medidas paliativas constituyen la base de su manejo.

Durante los últimos años, se ha demostrado la importancia de la atención por un equipo multidisciplinar. Sin embargo, la evidencia disponible no es clara respecto a que medidas son las mas adecuadas para el seguimiento y manejo de esta patología.

Objetivo principal.

- Describir las características clínicas y supervivencia de los pacientes diagnosticados de ELA e incluidos en el proceso neuromuscular.

Objetivos secundarios.

- Analizar el efecto que tiene la edad al inicio de los síntomas y en el momento del diagnóstico en la supervivencia.
- Estimar el efecto del fenotipo de inicio en la supervivencia
- Analizar el efecto del retraso diagnóstico en la supervivencia
- Evaluar el efecto de la VMNI en la supervivencia.
- Estimar el efecto de la VM mediante traqueotomía en la supervivencia.
- Analizar el efecto de la PEG en la supervivencia.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realiza un análisis retrospectivo y descriptivo de los pacientes diagnosticados de ELA en el Servicio Neurología, incluidos posteriormente en el proceso neuromuscular y que han sido vistos de forma ambulatoria por el Servicio de Neumología del Hospital Universitario Rio Hortega (HURH).

Sujetos a estudio

Los pacientes incluidos en el estudio fueron aquellos diagnosticados por el Servicio de Neurología según los criterios del Escorial desde el 1 de Marzo de 2007 hasta el 1 de Abril de 2018. Estos pacientes comenzaron a formar parte del proceso de enfermedad neuromuscular que cuenta con un equipo multidisciplinar. El manejo respiratorio se llevó a cabo en la consulta externa de Neumología donde se realizó tras el diagnóstico diversas pruebas funcionales respiratorias: oximetría, espirometría y gasometría para valorar la función pulmonar inicial. Se llevó a cabo un estudio polisomnografico a aquellos pacientes con sospecha de SAHS. Se realizaron las revisiones, generalmente cada seis meses, con una espirometria y gasometría para ver la evolución de la función pulmonar. El manejo terapéutico del paciente se completó mediante las consultas periódicas con el Neurólogo, Endocrinólogo, Nutricionista y Rehabilitador. Cuando fue necesario, se indicó la VMNI y traqueotomía según los criterios establecidos en la guías de manejo clínico de la ELA¹⁷. Asimismo, llegado el caso de que el paciente se fuera a beneficiar del uso de la PEG, ésta se indicó, de nuevo, según los criterios estándar recogidos en las guías de asistencia clínica¹⁷. Todos los pacientes recibieron Riluzole desde el momento que fueron diagnosticados.

VARIABLES ANALIZADAS

Se analizaron las variables edad, sexo, y fecha de fallecimiento. También las variables relacionadas con el inicio de la enfermedad (fecha de inicio de los síntomas, fecha de diagnóstico y fenotipo de la ELA). En relación al seguimiento neumológico se incluyeron como variables la fecha de la primera consulta con el

Neumólogo, los valores de la primera espirometría (CVF, FEV1 y FEV1/CVF) junto a los de la primera gasometría arterial (PO2 y PCO2) tras el diagnóstico. Se añadieron los valores de las últimas espirometrías (CVF, FEV1 y FEV1/CVF) y gasometrías (PO2 y PCO2) disponibles. En aquellos pacientes a los que se realizó una polisomnografía nocturna se tuvo en cuenta el índice de apnea hipopnea. Respecto al tratamiento recibido por los pacientes, las variables fueron la toma de Riluzole, VMNI, la ventilación mecánica invasiva mediante traqueotomía y PEG. Se analizó la variable supervivencia en meses desde el inicio de los síntomas y desde el diagnóstico de la enfermedad.

Análisis estadístico

Las variables numéricas han sido expresadas como medias y medianas y las cualitativas como valores absolutos (porcentajes). Las diferencias basales entre las variables fueron comparadas mediante el test de student y en el caso de que se trataran de variables cualitativas se empleó el chi square. Se utilizó la técnica de Kaplan-Meier para valorar la supervivencia. La asociación entre la supervivencia y diversas variables fue analizada mediante el análisis de regresión de Cox con ajuste por variables confusos. Los resultados fueron expresados como odds ratios con su intervalo de confianza del 95%.

Para los cálculos estadísticos se empleó el paquete SPSS v20. El nivel de significación estadística asumido durante todo el estudio fue del 5%.

4. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, 39 pacientes cumplieron los criterios de inclusión . La características generales de la serie se muestran en la Tabla 1. Se observó un predominio de varones y el diagnóstico se estableció entorno a la sexta década del la vida. La mayoría de los pacientes recibieron VMNI y la supervivencia media fue de 12 meses.

Variables: % m=media (meses)±DE M=mediana (meses)±DE	Valor	Rango IC95%
Sexo(%):		
Mujer	41	
Hombre	59	
Edad al diagnóstico (m)	65,2±12,3	37-87
Fenotipo(%):		
Espinal	51,3	
Bulbar	48,7	
Retraso diagnóstico(M)	12±1,3	9,2-14,7
Espirometría:		
CVF diagnóstico(m)	2122±210	570-4320
CVF última(m)	1929±324	
FEV1 diagnóstico(m)	1658±200	1210-4310
FEV1 última(m)	1629±279	
FEV1/FVC diagnóstico(m)	80±1,9	
FEV1/CVF última(m)	81,5±2	
Gasometría:		
PO2 diagnóstico(m)	74±2,5	
PCO2 diagnóstico(m)	41,7±1,9	
SAHS(%)	80	
IAH(m)	19,6	1,7-52
Supervivencia(M)	32	23,5-40,4
VMNI(%):	79,5	
Binivel(%)	51,6	
CPAP(%)	48,4	
Traqueotomía(%)	12,8	
PEG(%)	33,3	

Tabla 1. Características generales.

Durante el seguimiento fallecieron 19 pacientes (48,7%). La supervivencia media del total de pacientes desde el diagnóstico de la enfermedad fue de 36,8 meses (IC95%=26,2-47,4), y la mediana, de 32 meses (IC95%=23,5-40,4).

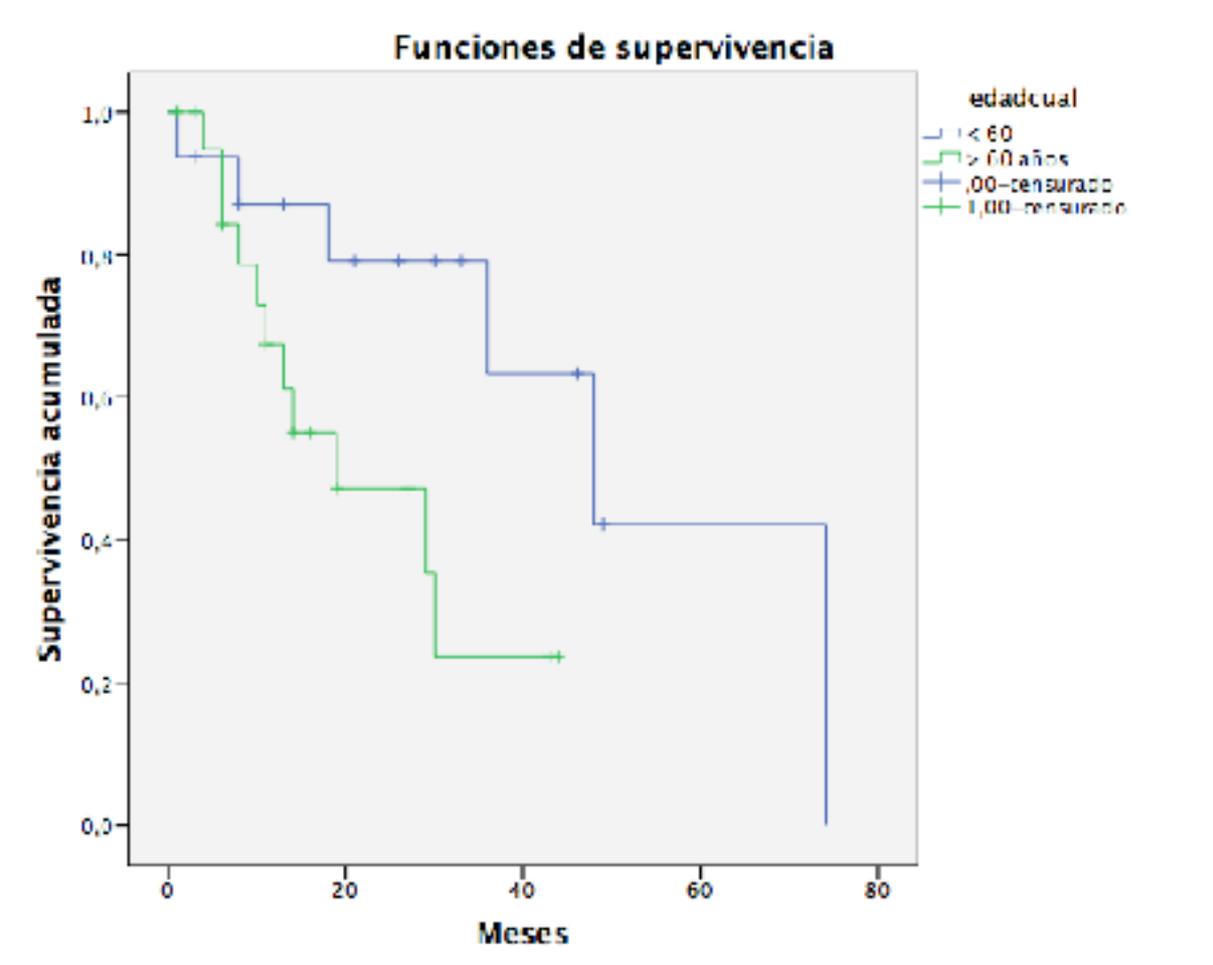


Figura 1. Evolución de la supervivencia según la edad de paciente.

El análisis de supervivencia realizado se muestra en la Tabla 2. Se observaron diferencias significativas en el análisis del impacto de la edad, mayor o menor de 60 años, en la supervivencia (Fig 1). Al ajustar mediante regresión de Cox con las variables sexo, fenotipo y VMNI el valor de la p fue de 0,05. En el resto de variables estudiadas no se encontraron diferencias significativas.

m=media (meses) ±DE M=mediana (meses) ±DE	Valor	IC95%	Valor de p
Edad:			
>60 años(M)	19 meses	4,8-33,12	0,032
<60 años(M)	48 meses	33,8-62,1	
Retraso diagnóstico:			
>12 meses(M)	48±9,8 meses	28,5-67,4	0,159
<12 meses(M)	29±9,5 meses	10,3-47,6	
Fenotipo:			
Espinal(M)	36±9 meses	18,3-53,6	0,217
Bulbar(M)	29±13 meses	3,5-54,4	
VMNI:			
Si(m)	35,1±5 meses	24,3-45,9	>0,05
No(m)	32,6±7,5 meses	17,8-47,6	
Traqueotomía:			
Si(M)	40 meses	10,1-53,8	0,449
No(M)	32 meses		
PEG:			
Si(M)	40 meses	13,1-66,8	0,928
No(M)	32 meses	22-41,9	

Tabla 2. Análisis de supervivencia

5. DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos mostraron una supervivencia media desde el diagnóstico de la enfermedad de 37 meses, con una mediana de 32 meses. Muchos de los estudios realizados muestran supervivencias similares a las que hemos observado en nuestro estudio. La revisión de Chio et al.⁹ estableció la mediana de supervivencia en 20-48 meses en función de los estudios revisados. Las diferencias con los resultados obtenidos en el presente estudio son pequeñas, si bien podrían deberse a que la supervivencia ha sido calculada desde el inicio de los síntomas y no desde el diagnóstico como se ha hecho en este estudio. Consideramos que la fecha de inicio de los síntomas es muy frecuentemente imprecisa ya que el paciente siempre ofrece un periodo de tiempo en el que se iniciaron los síntomas, sin embargo, la fecha del diagnóstico es completamente objetiva.

La mediana del retraso diagnóstico fue de 12 meses. Además, la supervivencia en aquellos pacientes en los que el diagnóstico se estableció en menos de 12 meses, fue 19 meses inferior. Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas. En el estudio de Mandrioli et al.¹⁸ la mediana fue de 13 meses, similar a los resultados obtenidos por Rodríguez de Rivera et al.¹⁹ en cuyo estudio el retraso diagnóstico fue de 11 meses. Por otro lado, la revisión de Chio et al.⁹ observó que en la mayoría de estudios los pacientes con un retraso diagnóstico inferior tenían un supervivencia menor. Esto puede deberse a que los pacientes que se diagnostican en menor tiempo tengan formas más agresivas que les lleve a consultar con el médico antes.

Los pacientes que fueron diagnosticados de ELA con una edad inferior a 60 años tuvieron un mediana de supervivencia de 48 meses. Por el contrario, en aquellos cuyo diagnóstico se estableció después de los 60 años la supervivencia fue inferior (19 meses). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas. La mayoría de los estudios han demostrado que la edad es un importante factor pronóstico. La revisión llevada a cabo por Chio et al.⁹ mostró que los pacientes menores de 40 años tienen un supervivencia claramente superior, llegando a los 10 años. Sin embargo, los pacientes mayores de 80 la mediana de supervivencia fue de 3 años aproximadamente. De nuevo, comentar que estas supervivencias fueron calculadas desde el inicio de los síntomas y no desde el diagnóstico. De esta forma se podría justificar que fueran superiores.

La evidencia científica disponible confirma que existe una caída de la capacidad vital forzada conforme evoluciona la enfermedad. Andrews et al.²⁰ realizaron un estudio centrado en el análisis de este parámetro espirométrico. En este estudio se confirmó que es preferible el uso de la capacidad vital lenta (SVC) en vez de CVF, ya que a pesar de obtenerse valores prácticamente idénticos, se produce una variación menor en los pacientes con espasticidad y síntomas bulbares. Además, observaron un descenso mensual de 2,73-2,9 puntos porcentuales.

La ELA frecuentemente se asocia a trastornos respiratorios del sueño. En nuestro estudio, el 80% de los pacientes a los que se realizó el estudio por sospecha clínica presentaron un Síndrome de apnea hipopnea del sueño. Estos pacientes fueron tratados fundamentalmente con CPAP. Boentert et al.²¹ afirmaron que esta

patología es más prevalente en la ELA que en la población general. Junto a esto se observó que la apnea del sueño aparece con la misma frecuencia en los pacientes de inicio bulbar y no bulbar. Estos episodios de apnea fueron principalmente obstructivos siendo rara la aparición de apnea del sueño central.

No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia media entre los pacientes que recibieron VMNI (35,1 meses) y los que no (32,6 meses). Tampoco en la supervivencia comparando la mediana en el grupo de inicio espinal (36 meses) con respecto a la del grupo de inicio bulbar (29 meses). En el estudio de San Juan-López P et al.²² se observó una supervivencia media y mediana inferior a la nuestra, 28 y 20 meses respectivamente, y además, tampoco encontraron diferencias significativas en la supervivencia media de los pacientes que fueron tratados con VMNI (23 meses) de los pacientes que no la recibieron (27 meses). Por otro lado, la supervivencia media en los pacientes de inicio no bulbar (30 meses) fue superior a la de los de inicio bulbar (17 meses) pero no fueron diferencias significativas. Nuestro estudio incluye a pacientes que tuvieron un seguimiento ambulatorio a diferencia, del estudio de San Juan-Lopez, et al.²² que sólo incluyó a aquellos que habían sido ingresados por lo que se podría estar seleccionando un subgrupo de enfermos con una situación clínica más grave²³.

El único ensayo clínico aleatorizado y controlado que analiza el impacto de la VMNI en la supervivencia y la calidad de vida del paciente diagnosticado de ELA, es el de Bourke et al²⁴. En términos generales, la mediana de supervivencia fue 48 días superior en el grupo con VMNI. En aquellos pacientes que recibieron VMNI y que además tenían una buena o moderada función bulbar la mediana de la supervivencia fue 205 días superior al grupo con cuidado estándar. Sin embargo, aquellos con pobre función bulbar la mediana de la supervivencia fue 39 días inferior en los pacientes ventilados. Otro estudio que realiza un análisis de la supervivencia en función de la VMNI es el de Berlowitz et al¹⁴. Este estudio mostró que la mediana de la supervivencia fue 14 meses superior en el grupo que recibió VMNI, y este efecto positivo sobre la supervivencia se mantuvo cuando se ajustó mediante regresión de Cox por la edad de inicio, sexo, uso de riluzole y uso de PEG. En contraposición al estudio de Bourke et al.²⁴ observaron que la VMNI también aumenta la mediana de supervivencia (19 meses superior)

en los pacientes con ELA de inicio bulbar. La comparación que se realizó sobre el efecto de la VMNI en la supervivencia, se obtuvo en valores medios y no de mediana ya que los pacientes sin VMNI no llegaron a la mediana de supervivencia. Por tanto, los resultados no son comprobables de forma estricta pero si nos permite saber cual fue la tendencia.

En nuestra muestra, los pacientes traqueotomizados (40 meses) tuvieron una supervivencia 8 meses superior que aquellos sin traqueotomía (32 meses) pero no fueron diferencias significativas. Otros estudios, como el de Rosella Spataro et al.¹⁵ analizan también el efecto de la traqueotomía en la supervivencia de estos pacientes y concluyeron que ésta aumenta la mediana 12 meses en relación con los pacientes no traqueotomizados.

Por último, comentar que se observó que la mediana de supervivencia fue 8 meses superior en los pacientes en los que se indicó la PEG pero no fueron diferencias significativas. No existen ensayos clínicos aleatorizados al respecto. Pero Katzberg HD et al.²⁵ realizó una revisión sistemática concluyendo que existe una pobre evidencia sobre el efecto de la PEG en la supervivencia. Por último, Spataro et al.²⁶ realizó un estudio retrospectivo que mostró un aumento de la supervivencia de 6 meses.

Limitaciones del estudio

Las principales limitaciones del estudio han sido su carácter retrospectivo y su tamaño muestral. Esto da lugar a que la mayoría de las diferencias no sean significativas aunque estén en la línea de los datos presentes en la bibliografía disponible hasta el momento.

6. CONCLUSIONES

- La edad media al diagnóstico fue de 65 años con un predominio 3:2 de varones frente a mujeres. Los fenotipos bulbar y espinal aparecieron prácticamente al 50% en los pacientes. La mediana del retraso diagnóstico fue de 12 meses.
- Todos los pacientes fueron tratados con Riluzole desde el diagnóstico. En el 80% se indicó VMNI, en el 33% PEG y en el 13% VM mediante traqueotomía.
- La mediana de la supervivencia fue de 32 meses.
- La edad al diagnóstico mayor de 60 años constituye un factor de mal pronóstico debido a que la supervivencia en estos es 29 meses inferior a los pacientes diagnosticados por debajo de esta edad.
- No se encontraron diferencias significativas en el análisis de supervivencia del resto de variables. Sin embargo, siguen la misma tendencia que la evidencia disponible hasta el momento.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Luna J, Logroscino G, Couratier P, et al. Current issues in ALS epidemiology: variation of ALS occurrence between populations and physical activity as a risk factor. *Revue Neurologique*. 2017; 173: 243-360.
2. Camacho A, Esteban J, Paradas C. Informe de la fundación cerebro sobre el impacto social de la esclerosis lateral amiotrófica y las enfermedades neuromusculares. *Neurología*. 2018;33:35-46.
3. Hardiman O, van den Berg LH, Kiernan MC. Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2011;7:639–49.
4. Van Damme P, Robberecht W. Clinical implications of recent breakthroughs in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2013;26:466–72.
5. Kiernan M. C, Vucic S, Cheah BC, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2011;377:942–955.
6. Marin B, Beghi E, Vial C, et al. Evaluation of the application of the European guidelines for the diagnosis and clinical care of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients in six French ALS centres. *Eur J Neurol* 2016;23(4):787–95.
7. Farrero E, Antón A. Normativa sobre el manejo de las complicaciones respiratorias de los pacientes con enfermedad neuromuscular. Normativa SEPAR n.o 59. Barcelona: Editorial Respira; 2012.
8. Ministerio de Sanidad y Política Social. Guía para la Atención a la esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) en España 2009 38-46.
9. Chio A, Logroscino G, Hardiman O, et al. Prognostic factors in ALS: a critical review. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009;10:310-23.
10. Reniers W, Schrooten M, Claeys KG et al. Prognostic value of clinical and electrodiagnostic parameters at time of diagnosis in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener*. 2017;18:341-350.

11. Martin S, Trevor-Jones E, Khan S, et al. The benefit of evolving multidisciplinary care in ALS: a diagnostic cohort survival comparison. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017;18:569–75.
12. Dorst J, Ludolph AC and Huebers A. Disease-modifying and symptomatic treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2018;11:1-16.
13. Radunovic A, Annane D, Rafiq MK, et al. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3:CD004427.
14. Berlowitz DJ, Howard ME, Fiore JF, et al. Identifying who will benefit from non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease in a clinical cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 280-286.
15. Sánchez-López CR, Perestelo-Pérez L, Ramos-Pérez C, et al. Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. *Neurología* 2014; 29(1): 27-35.
16. Spataro R, Bono V, Marchese S, et al. Tracheostomy mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: clinical features and survival analysis. *J Neurol Sci* 2012; 323: 66–70.
17. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)—revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc* 2012;19(3):360–375.
18. Mandreoli J, Malerba SA, Beghi E, et al. Riluzole and other prognostic factors in ALS: a population-based registry study in Italy. *Journal of Neurology* 2018; 265(4): 817-827.
19. Rodriguez de Rivera FJ, Oreja C, Sanz I, et al. Evolución de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica atendidos en una unidad multidisciplinar. *Neurología* 2011; 26(11): 455-460.
20. Andrews JA, Meng L, Kulke FS, et al. Association Between Decline in Slow Vital Capacity and Respiratory Insufficiency, Use of Assisted Ventilation,

Tracheostomy, or Death in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol* 2018; 75(1): 58-64.

21. Boenttert M, Glatz C, Helmle C, et al. Prevalence of sleep apnoea and capnographic detection of nocturnal hypoventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 418-424.
22. San Juan-López P, Valiño-López P, Ricoy-Galdón J, et al. Esclerosis lateral amiotrófica: impacto del seguimiento neumológico y ventilación mecánica en la supervivencia. Experiencia en 114 casos. *Arch Bronconeumol* 2014;50(12): 509-513.
23. Caballero-Eraso C, Dominguez-Petit A, Esquinas AM. Ventilación no invasiva en la esclerosis lateral amiotrófica en pacientes ambulatorios y hospitalizados, ¿una perspectiva similar o diferente?. *Arch Bronconeumol* 2016, 52(1), 53-53.
24. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, et al. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurology* 2006;5(2):140–7.
25. Katzberg HD, Benatar M. Enteral tube feeding for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1:CD004030
26. Spataro R, Ficano L, Piccoli F, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: effect on survival. *J Neurol Sci* 2011;304(1–2): 44–48.