

# Estudio descriptivo de los pacientes con ELA en la provincia de Castellón tras la creación de la Unidad multidisciplinar de ELA

---

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**Grado en Medicina – 2016/2022**



**Autor: Juan Francisco Moreno García**  
**Tutora: Dra. Berta Claramonte Clausell**  
**Investigadora principal: Dra. Rosa María Vilar Ventura**  
**Servicio de Neurología del Hospital General Universitario de Castellón**



## TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

**EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A** hace constar su **VISTO BUENO** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas).

**TÍTULO del TFG:** Estudio descriptivo de los pacientes con ELA en la provincia de Castellón tras la creación de la Unidad multidisciplinar de ELA.

**ALUMNO/A:** Juan Francisco Moreno García

**DNI:** 48845140-V

**PROFESOR/A TUTOR/A:** Dra. Berta Claramonte Clausell

Fdo (Tutor/a): .....  
BERTA|  
CLARAMONTE|  
CLAUSELL  
Firmado digitalmente por  
BERTA|CLARAMONTE|  
CLAUSELL  
Fecha: 2022.03.29  
09:04:58 +02'00'

**COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):** Dra. Rosa María Vilar Ventura

Fdo (CoTutor/a interno): .....  
ROSA MARIA|  
VILAR|  
VENTURA  
Firmado digitalmente  
por ROSA MARIA|  
VILAR|VENTURA  
Fecha: 2022.03.29  
09:04:23 +02'00'

*Dedicado a todos los pacientes  
que tienen que lidiar en su día a día  
con esta cruel enfermedad, y en  
especialmente, a mi tío Juan Moreno Martínez  
que luchó valientemente hasta el último día de su vida.*

## **INDICE**

<b>1. ABREVIATURAS</b> .....	5
<b>2. RESUMEN</b> .....	6
<b>3. ABSTRACT</b> .....	7
<b>4. EXTENDED SUMMARY</b> .....	8
<b>5. INTRODUCCIÓN</b> .....	11
5.1 Etiopatogénesis.....	12
5.1.1 Mecanismos genéticos .....	13
5.2 Epidemiología .....	14
5.3 Características clínicas .....	15
5.4 Diagnóstico .....	18
5.5 Evolución y factores pronósticos.....	21
5.6 Tratamiento .....	23
<b>6. OBJETIVOS</b> .....	27
<b>7. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	27
7.1 Aspectos éticos .....	30
<b>8. RESULTADOS</b> .....	30
<b>9. DISCUSIÓN</b> .....	38
<b>10. CONCLUSIONES</b> .....	43
<b>11. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	44
<b>12. ANEXOS</b> .....	47

## **1. ABREVIATURAS**

**ALSFERS-R:** Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised.

**AMP:** Atrofia Muscular Progresiva

**DFT:** Demencia Frontotemporal

**ELA:** Esclerosis Lateral Amiotrófica

**ELP:** Esclerosis Lateral Primaria

**HGUC:** Hospital General Universitario de Castellón

**MTNI:** Motoneurona Inferior

**MTNS:** Motoneurona Superior

**PEG:** Percutaneous endoscopy gastrostomy

**SEN:** Sociedad española de neurología

**SNC:** Sistema nervioso central

**VMI:** Ventilación mecánica invasiva

**VMNI:** Ventilación mecánica no invasiva

**WFN:** World Foundation of Neurology

## 2. RESUMEN

**Objetivos:** La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad progresiva y mortal que presenta heterogeneidad en su inicio y abordaje. Nuestro principal interés es describir los rasgos característicos de la población con ELA en la provincia de Castellón.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo de los pacientes con ELA que fueron diagnosticados y seguidos por la Unidad de ELA del Hospital General de Castellón entre noviembre de 2011 y noviembre de 2021.

**Resultados:** Se incluyeron 105 pacientes, 56 hombres y 49 mujeres. La edad media de inicio fue de 61.9 años (rango: 27-87 años). El fenotipo inicial fue espinal en 70.5% y bulbar en 29.5%. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 16.45 meses. El 63% de los pacientes presentó disfagia y el 35.2% necesitó colocación de PEG. El 61% de los pacientes utilizó VMNI y el 11.4% requirió uso de VMI. El 4.8% de los pacientes fueron diagnosticados de DFT. Se realizaron estudios genéticos al 45.7% de los pacientes: el 12.5% de los pacientes (n=6) eran portadores de mutaciones C9orf72 y el 2.08% de los pacientes (n=1) de SOD1. El tiempo medio de supervivencia fue de 31.68 meses. El 12.4% de los pacientes eran donantes de órganos después de una muerte cardíaca.

**Conclusiones:** La mediana del tiempo de retraso en el diagnóstico de la Unidad de ELA de Castellón es de 9 meses, siendo inferior al resto de series analizadas. Por otro lado, los aspectos epidemiológicos y clínicos son similares a los descritos en la literatura.

**Palabras clave:** Esclerosis lateral primaria, enfermedad de motoneurona, factores pronósticos, epidemiología, supervivencia, multidisciplinar.

### 3. ABSTRACT

**Objective:** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive and mortal disease that has no homogeneity in its onset and approach. Our main interest is to describe the characteristic features in ALS patients in Castellon province (Spain).

**Materials and methods:** Descriptive study of all patients with ALS who were diagnosed and followed up by ALS Unit at the General Hospital of Castellon between November 2011 and November 2021. Patients with no data available or ALS-mimic diseases were excluded.

**Results:** 105 patients were included, 56 males and 49 females. Mean age at onset were 61.9 years (range: 27-87 years). The initial phenotype was spinal in 70.5% and bulbar in 29.5%. Mean time from symptom onset to diagnosis was 16.45 months. 63% of patients had dysphagia and 35.2% needed PEG placement. 61% of patients used NIV and 11.4% decided placing of tracheostomy with TIV. 4.8% of patients were diagnosed of frontotemporal dementia. Genetic studies were carried out at 45.7% of patients: 12.5% of patients (n=6) were carriers of C9orf72 mutations and 2.08% of patients (n=1) of SOD1 mutation. The mean time of survival was 31.68 months. 12.4% of patients were organ donors after cardiac death.

**Conclusions:** The median time of delay in the diagnosis of the ALS Unit of Castellón is 9 months, being lower than the rest of the analyzed series. On the other hand, the epidemiological and clinical aspects are similar to those described in the literature.

**Key words:** Amyotrophic lateral sclerosis, motoneuron disease, prognosis factors, epidemiology, multidisciplinary, survival.

## **4. EXTENDED SUMMARY**

### **INTRODUCTION**

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), or also known as Lou Gehrig's or Charcot's disease, is a degenerative and progressive neuromuscular disease that affects motor neurons present in the cerebral cortex, brainstem and spinal cord, causing weakness. muscle progression. Although it is considered a rare disease, it is the third most common neurodegenerative disease, after Alzheimer's disease and Parkinson's disease.

Worldwide, the incidence of the disease is between 0.6 and 3.8 per 100,000 people/year; in Europe, the incidence is somewhat higher, reaching figures of 2.1-3.8 per 100,000 people/year. In terms of prevalence, worldwide the disease affects between 4.1-8.4 people per 100,000 people, showing an increase in the number of patients over the years.

Previous studies related to the identification of variables involved in the improvement of the evolution and prognosis of ALS patients, has shown that a follow-up by a multidisciplinary team comprised of health professionals of different specialties, including neurologists specialized in neurodegenerative diseases, pulmonologists, gastroenterologists, intensivists, neurophysiologists, endocrinologists, nutritionists, rehabilitation doctors, physiotherapists, psychologists, produce an improvement in the quality of life of patients, as well as an increase in the survival of the patients.

We have found several studies that have been carried out with objectives similar to ours, so they will serve to contrast our results.

In general, most of the studies show similar results, and regarding the variables studied in association with patient survival, the importance of their being followed up by a multidisciplinary care team is emphasized, since is the measure that has been associated with a greater increase in survival in patients

### **OBJECTIVES**



The main objective of the study is to describe the characteristics of patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) diagnosed in the health departments of the province of Castellon during the period of time between November 2011 and November 2021 (10 years) in order to objectify possible areas for improvement in the management, care and quality of life of patients.

Also, we are interested in describing the evolutionary characteristics that affect patients, such as, for example, the need for PEG, invasive ventilation, and its possible impact on the survival of these patients. In other words, we want to describe the factors related to the disease that may be related to greater survival.

## **METHODS**

This is a single-center retrospective descriptive observational study. The target population of the study was all patients diagnosed with ALS within the health area of the province of Castellón during the period of time between November 2011 and November 2021. Patients diagnosed with primary lateral sclerosis (PLS) and progressive muscular atrophy (PMA) were also included.

## **RESULTS**

The population participating in the study was a total of 105 patients. The mean age at diagnosis was 61.9 years (median 63, IR 15.5). Separating into different sexes, in men, the median age at diagnosis is 64.5 years (IR 13), being slightly lower in women, where it is 63 years (IR 19). No statistically significant differences are observed between the age of onset and both sexes ( $p > 0.583$ ). The median survival time after the onset of symptoms in our series was 27.5 months, much lower than those reviewed in European series.

The presence of cramps at the beginning was the only statistically significant one ( $p = 0.043$ ), so that its presence is associated with a longer delay in diagnosis.

Referring to the association of ALS and FTD, an association was found in 5 patients (4.8%).

The only one in which there were statistically significant differences was the use of PEG. it is observed that its use decreases patient survival.

In our series, 48 (45.7%) patients underwent genetic studies. Of these, 72.92% were negative, 12.5% were carriers of the C9orf72 mutation and 2.08% were

carriers of the SOD1 mutation. One patient with FTD was a carrier of the C9orf72 mutation. So, we can establish that in our series there are 6.7% of patients suffering from familial ALS, this result coincides with the 5-10% of familial ALS that has been established.

## **CONCLUSIONS**

The clinical characteristics of our population, in general, resemble the patterns established in the literature observed, both at a European level, and to the series found at a national level. We could highlight the shorter time delay in diagnosis that we found in our series with respect to the majority of series consulted.

Regarding the survival analysis, the variable that has been shown to have the most weight in terms of patient survival has been age, especially in patients with classic ALS, maintaining an inversely proportional relationship. Male sex, apart from being the most frequent, is also associated with a worse prognosis. The use of NIMV produces an increase in the median survival of 20 months in the group of patients who have used it, compared to those who have not. The use of IMV has had very little relevance, since very few patients have used it. The same happens with Riluzole, since practically all patients have taken it.

For all these reasons, it would be of interest to carry out more studies in order to compare data before and after the creation of our multidisciplinary unit, since studies such as this one allows us to detect variables that can be of great help to improve management and treatment of these types of patients. Referring to the variables that we have analyzed to check if they increased the survival of our series of patients, despite the fact that at first the values that we have obtained have not been what we expected to find, they help us to reconsider whether a correct use of such measures, or whether they are used at the appropriate time for the patient; and in addition, it allows us to consider the possibility of carrying out new studies that put a greater focus on improving their use, especially taking into account other types of confounding variables that may interfere with the final result.

## 5. INTRODUCCIÓN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA), o también conocida como enfermedad de Lou Gehrig o de Charcot, es una enfermedad neuromuscular degenerativa que afecta a las motoneuronas presentes en la corteza cerebral, tronco encefálico y médula espinal, provocando una debilidad muscular progresiva. Se caracteriza por la afectación conjunta tanto de las motoneuronas superiores (MTNS), como de las motoneuronas inferiores (MTNI), siendo la afectación de ambas necesarias para su diagnóstico. La ELA es una enfermedad que puede dar lugar a un patrón clínico muy heterogéneo, estableciéndose varios fenotipos que poseen unas características clínicas determinadas. Se ha demostrado que, dependiendo del fenotipo clínico, influye en el pronóstico de los pacientes. <sup>(14)</sup>

Por ello, es importante que desde el primer momento que se sospeche esta enfermedad, se ponga a disposición de un equipo multidisciplinar formado por profesionales sanitarios de diversas especialidades, para que se realice el control y seguimiento evolutivo que requieren estos pacientes.

En los últimos años, se ha evidenciado un aumento en la incidencia y prevalencia de esta enfermedad. <sup>(2)</sup> Aunque es una enfermedad rara, se trata de la tercera enfermedad neurodegenerativa más frecuente, solo por detrás de la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson. Además, es la enfermedad de motoneurona más frecuente en adultos. <sup>(3)</sup>

Por todo ello, y ante los pocos estudios descriptivos encontrados en la bibliografía de pacientes con ELA en la población española, nos surge la idea de realizar este estudio, con el objetivo de describir a la población afectada de nuestra provincia, y valorar cómo se está realizando el manejo de los pacientes desde que se creó la unidad multidisciplinar clínica de ELA del Hospital General Universitario de Castellón (HGUC).

## 5.1 ETIOPATOGENESIS

Los mecanismos exactos por los que se produce esta enfermedad se desconocen. Se considera como una enfermedad multifactorial, entre los que se encuentran relacionados tanto factores genéticos, ambientales, como asociados con el estilo de vida.

La ELA, anatómo-patológicamente se caracteriza por la degeneración de las MTNS, principalmente las células de Betz situadas en la capa V del área 4 de Brodmann, y por la degeneración de las MTNI localizadas en los en los núcleos motores del tronco encefálico y en las láminas IX de Rexed de las astas anteriores de la médula espinal. <sup>(16)</sup>

Esto da lugar a una degeneración walleriana que se observa en ciertas partes del SNC, como son, cuerpo calloso, centro semioval, parte basal pontina, cápsula interna, pedúnculo cerebral, pirámides medulares y columnas laterales. También, se encuentra presente en las raíces anteriores y nervios periféricos de las MTNI, lo que acabará produciendo la denervación y consecuente atrofia muscular característica. <sup>(16)</sup>

Otros signos secundarios a la neurodegeneración producida son: astrogliosis, espongirosis, proliferación/activación aumentada de células microgliales, lo que indica un papel importante de las células no neuronales en esta enfermedad. Estos cambios, también se observan en otros fenotipos clínicos, como es el caso de la Esclerosis Lateral Primaria (ELP) y la Atrofia Muscular Progresiva (AMP), difiriendo en la localización anatómica donde ocurren estos sucesos.

En los últimos años, debido en parte al aumento de estudios biomoleculares realizados, se ha producido un avance importante en el campo de la neuropatología, lo que ha permitido tener mejor conocimiento de cuál es la causa por la que se producen todos estos cambios neurodegenerativos. Los pacientes con ELA, generalmente presentan unas inclusiones ubiquitinadas en el interior del citoplasma de las motoneuronas, considerándose un indicador de afectación neuropatológica. <sup>(16)</sup>

La naturaleza de estas inclusiones es diversa, y varía en función de varios factores como son las mutaciones que tiene el paciente. Así, los pacientes con

ELA familiar con mutación del gen SOD1 presentan esta proteína de forma mayoritaria, pero también se ha visto en pacientes con ELA esporádica sin dicha mutación. [\(16\)](#)

Por último, destacar la repetición de la expansión del hexanucleótido “GGGGCC” dentro del gen C9orf72, dado que es la alteración genética que con mayor frecuencia se asocia a ELA familiar; y que también está presente en pacientes con demencia frontotemporal (DFT). Se produce una acumulación de moléculas de ARN y proteínas nucleares, que provocan una expresión anormal de hasta 5 proteínas diferentes, que generarán repeticiones de dipéptidos de diferente composición. Estos dipéptidos, producen una acumulación citoplasmática de la proteína TDP-43, provocando que se fosforile de manera anómala y que precipite, causando una alteración en el transporte proteico entre el citoplasma y el núcleo de la célula por la alteración del complejo de importinas. [\(16\)](#)

### 5.1.1 MECANISMOS GENÉTICOS

En un 90% de los casos de ELA se produce de manera esporádica, sin encontrar una causa directa. En cambio, en un 10% de los pacientes, se ha identificado un modelo de transmisión familiar asociado a factores genéticos, siguiendo generalmente un patrón de herencia autosómica dominante. En ambos tipos, las manifestaciones clínicas son similares, por lo que fenotípicamente no se puede diferenciar.

En alrededor del 60-80% de pacientes con ELA familiar, se ha identificado una mutación de una serie de genes, siendo los siguientes los más frecuentes y mayormente involucrados: C9orf72 (40%), SOD1 (20%), TARDBP (TDP-43) (1-5%) y FUS (1-5%). [\(5\)](#) No obstante, se han llegado a identificar más de 30 genes diferentes que pueden estar involucrados con la ELA familiar. [\(5\)](#)

Actualmente, muchas investigaciones se centran hacia el estudio del exoma, con el objetivo de tratar de descifrar la importancia que tiene el factor genético en esta enfermedad. [\(6\)](#)

El hecho de que la mutación en varios genes diferentes produzca fenotipos clínicos muy similares, sugiere que los mecanismos que provocan esta

enfermedad son múltiples, y que requieren considerar la ELA como si se tratara de un síndrome. <sup>(16)</sup>

Se ha estudiado que, en pacientes con ELA familiar, y que además comparten la misma mutación genética, se pueden producir síntomas muy variados. Dado que un determinado genotipo puede dar lugar a diferentes fenotipos clínicos, sugiere que, la ELA se produce a partir de un mecanismo en común, y que en función de cómo influyen los factores ambientales, puede dar lugar a múltiples fenotipos.

La explicación de esta variación clínica no está muy bien establecida, pero nos da a entender la importancia que tiene en esta enfermedad la interacción entre los factores genéticos y los ambientales. <sup>(16)</sup>

## 5.2 EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, la incidencia de la enfermedad se distribuye de manera homogénea, encontrándose entre 0.6 y 3.8 por 100.000 personas/año; en Europa, la incidencia es algo mayor, llegando a cifras de 2.1-3.8 por 100.000 personas/año. <sup>(2)</sup> En cuanto a la prevalencia, a nivel mundial la enfermedad afecta entre 4.1-8.4 personas por cada 100.000 personas, mostrándose un incremento del número de pacientes con el paso de los años. <sup>(2)</sup>

En nuestro país, según datos de la Sociedad Española de Neurología (SEN), se diagnostican 3 casos nuevos de ELA al día, que corresponde con aproximadamente 900 casos nuevos al año. Sin embargo, no existe un registro sobre todos los pacientes que han sido diagnosticados de ELA, y tampoco se han producido muchos trabajos sobre la epidemiología. En los últimos estudios realizados, se objetiva que la incidencia y la prevalencia se encuentra entre 1.4-5.4 afectados por cada 100.000 personas, estimándose que existen aproximadamente más de 3.000 pacientes diagnosticados de ELA. <sup>(3)</sup>

En cuanto a la media de edad en la que debuta la enfermedad, se sitúa entre los 51 y 66 años, siendo algo menor en pacientes con ELA familiar en comparación con los pacientes de ELA esporádica. <sup>(2)</sup> En cambio, la edad media en la que se produce el diagnóstico de la enfermedad se encuentra entre los 54 y 69 años. <sup>(2)</sup>

### 5.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Esta enfermedad se caracteriza por su elevada heterogeneidad, en función del grado de afectación de la motoneurona superior e inferior, la región anatómica afectada, el grado de afectación de otros sistemas, como serían el comportamiento y la cognición, y la variabilidad de la tasa de progresión entre diferentes fenotipos clínicos. Se podría pensar que son enfermedades diferentes, puesto que la afectación en función de un fenotipo u otro puede llegar a ser muy diferente, sin embargo, la afectación neuropatológica es común en todos ellos. [\(16\)](#)

La importancia de definir estos fenotipos, recae principalmente, en que dependiendo de la zona de inicio de los síntomas y de la región anatómica afectada, puede conllevar una variación significativa en el pronóstico del paciente.

Así podemos diferenciar varios fenotipos clínicos, en función de la región anatómica de la motoneurona que se encuentre más afectada, y teniendo en cuenta también el patrón de inicio de la enfermedad (ver tabla 1): [\(14,16\)](#)

*Tabla 1. Fenotipos clínicos ELA en función de la región anatómica neuropatológica.*

Variante fenotípica	Zona anatómica afectada			
	Región neuronal		Región somática	
	MTN Superior	MTN Inferior	Musculatura bulbar	Musculatura extremidades
<b>En función del tipo de neurona afectada:</b>				
<b>ELA clásica</b>	+	+	+	+
<b>ELP</b>	++	-	+	+
<b>AMP</b>	-	++	+/-	++
<b>En función del área somática:</b>				
<b>ELA bulbar</b>	-	++	++	-
<b>ELA pseudobulbar</b>	++	-	++	-
<b>ELA con afectación en</b>	+	+	-	++

<b>extremidades (espinal)</b>				
<b>Afectación variable de extremidades</b>	+/-	++	-	++
<b>Variante de Mill</b>	++	-	-	++

*+/-, posible pero no típico; +, es típico, en grado variable; ++, es característica principal.*

La ELA clásica o típica, se define por la presencia conjunta de signos y síntomas de afectación de motoneurona superior e inferior. La debilidad muscular suele empezar en una única región anatómica del cuerpo, y avanza de manera progresiva en espacio y tiempo. Normalmente, el inicio afecta a cualquiera de las siguientes regiones corporales: cabeza, brazos o piernas; y es infrecuente que el inicio se produzca con la afectación de la musculatura respiratoria o de la musculatura troncal. <sup>(16)</sup>

Las formas atípicas, como por ejemplo es el caso de la esclerosis lateral primaria (ELP), o la atrofia muscular progresiva (AMP) se caracterizan por la afectación pura de la motoneurona superior o inferior, e incluye también aquellos casos en los que la supervivencia suele ser mucho mayor que la media.

La ELP es un síndrome en el que predomina la afectación de la MTNS. También, del mismo modo que ocurre en los pacientes con ELA, puede haber afectación del comportamiento y de la conducta y demencia frontotemporal.

En cambio, la AMP se caracteriza por la afectación única de la MTNI. A diferencia de los pacientes con ELA, el inicio de la enfermedad puede afectar a cualquier región anatómica, es más frecuente en varones y generalmente asocia un mayor retraso en el diagnóstico. En un 30% de estos pacientes, se ha visto que, durante los primeros 18 meses desde el diagnóstico, desarrollarán síntomas de afectación de MTNS. <sup>(16)</sup>

La denominación de AMP y ELP, están basadas en el grado de afectación neuropatológico subyacente, por otra parte, también podemos describir otros fenotipos clínicos de ELA en función de cuál fue la primera región anatómica afectada al momento del diagnóstico. De esta manera, podemos describir las siguientes regiones:



- Inicio bulbar: se caracteriza por la afectación de la musculatura que interviene en las acciones de hablar, masticación y deglución; se asocia con una afectación predominante de la MTNI y es predominante en el sexo femenino, mientras que en la variante pseudobulbar, predomina la afectación en la MTNS. Ambas formas tienen una progresión similar.
- Inicio en extremidades o espinal: se trata del tipo más frecuente, afectando a más de 2/3 de los pacientes diagnosticados de ELA, por lo que es considerada como la forma primaria de la ELA típica. Es más frecuente en el sexo masculino y se caracteriza por progresar de manera lenta, y predomina la afectación de MTNI. Dentro de este fenotipo, podemos diferenciar ciertas variantes:
  - **Afectación de extremidad superior**. También se conoce como síndrome del brazo caído, diplejía braquial amiotrófica o síndrome de Vulpian Bernhardt. Se produce por una afectación bilateral, acompañada de debilidad y atrofia de la parte proximal de brazos y hombros.
  - **Variante pseudopolineurítica**: se caracteriza por la afectación única de extremidades inferiores. También recibe el nombre de síndrome de la pierna caída. Es muy poco frecuente (3%), con un claro predominio en hombres, y tiene una supervivencia media mayor, entre 76-96 meses desde el diagnóstico.
- Síndrome de Mills: variante muy poco frecuente, consiste en una hemiplejía ipsilateral.

Esta clasificación por fenotipos, también incluye la afectación de regiones no motoras del organismo. De este tipo de afectación, habría que destacar la relación establecida entre la ELA y la DFT, ya que hay estudios que demuestran que hasta un 30% de los pacientes diagnosticados de ELA, y un 15% de pacientes diagnosticados de DFT, sufren solapamientos de síntomas de ambas enfermedades.

Otro tipo de afectaciones no motoras establecidas relacionadas con la ELA son: el sistema nervioso autónomo, sistema motor extrapiramidal, vías relacionadas con la parálisis supranuclear de la mirada. Además, se han asociado ciertos defectos en el metabolismo energético del organismo, que producen en los

pacientes pérdida de peso, estado hipermetabólico e hiperlipidemia, sugiriéndose que también se ven afectadas otras regiones del SNC, como el hipotálamo. <sup>(16)</sup>

La sintomatología inicial de esta enfermedad es muy variable. Se caracteriza principalmente por producir una debilidad muscular que va progresando hasta acabar en una parálisis completa. Se ve afectada la musculatura estriada o de contracción voluntaria, a excepción de la musculatura que se encarga del control del movimiento de los ojos (inervados por los núcleos oculomotores) y la musculatura que controla el esfínter urinario (inervados por el núcleo de Onuf), y siendo característico que no se afecte la sensibilidad.

Aunque la debilidad muscular sea el proceso común de la afectación de la motoneurona, en función del tipo de motoneurona que se afecte, producirá una serie de signos/síntomas u otros, que se resumen en la siguiente tabla (*ver tabla 2*):

*Tabla 2. Síntomas y signos generados por afectación de las motoneuronas.*

Afectación MTN Superior	Afectación MTN Inferior	Afectación Bulbar
Debilidad muscular		Disartria
Hiperreflexia, clonus	Hiporreflexia	Disfagia
Hipertonía, espasticidad	Hipotonía, atrofia muscular	Disnea
Respuesta plantar extensora Signos de Hoffman y Trommer	Fasciculaciones	Ortopnea
		Alteración del reflejo nauseoso y/o reflejo mentoniano

La afectación progresiva de la musculatura respiratoria es la principal causa de morbimortalidad, debido principalmente a la debilidad diafragmática generada <sup>(13)</sup>.

#### 5.4 DIAGNÓSTICO

La mayoría de pacientes con ELA muestran signos y/o síntomas inespecíficos al inicio de la enfermedad, motivo por el que puede llegar a simular cualquier tipo

de enfermedad neuromuscular. Este hecho, produce que el diagnóstico sea complicado al inicio, sobre todo por la baja sospecha clínica, generándose así un retraso en el diagnóstico definitivo.

Además, también se debe tener en cuenta el retraso de tiempo que se produce entre que el paciente empieza a notarse los síntomas y decide acudir al profesional sanitario. Este periodo de tiempo que pasa entre que se inician los síntomas, y se llega al diagnóstico, se ha asociado a una peor evolución de los pacientes junto a una reducción en la supervivencia. <sup>(2)</sup> Estudios muestran que, de media, se produce un tiempo de demora diagnóstica de entorno 14 meses. <sup>(14)</sup> Algunos de los principales motivos por lo que se produce esta demora son debidos a un bajo índice de sospecha por la presencia de síntomas inusuales, o por una mala interpretación de pruebas neuro-fisiológicas y neuro-radiológicas. <sup>(14)</sup>

De ahí la importancia de que, ante cualquier caso sospechoso de ELA, se acuda a un especialista experimentado en este tipo de enfermedades, para que de esta manera se intente reducir la demora en el diagnóstico.

Actualmente, no se dispone de un test, prueba o marcador biológico que sea diagnóstico de ELA, por lo que el diagnóstico de la enfermedad es fundamentalmente **clínico**. <sup>(8)</sup>

Sin embargo, a nivel mundial se han elaborado una serie de criterios que son utilizados para facilitar el diagnóstico clínico de la ELA. Los primeros en aparecer fueron los **criterios diagnósticos de El Escorial**, establecidos en 1998 por un comité de expertos formado por la World Federation of Neurology (WFN).

Estos establecían que para diagnosticar a un paciente de ELA se debe confirmar la presencia de signos y síntomas de:

- Degeneración en MTNS y;
- Degeneración en MTNI y;
- Deterioro progresivo en el tiempo de los signos y síntomas dentro de la misma u otra región anatómica. <sup>(8)</sup>

Aparte, se debe excluir que no haya otro tipo de enfermedad neurodegenerativa que produzca unos síntomas similares a la ELA, de manera que se debe realizar

pruebas neuro-fisiológicas y pruebas de neuroimagen para excluir cualquier otro proceso patológico. <sup>(8)</sup> Dentro de las pruebas neuro-fisiológicas que más se realizan en este tipo de pacientes, encontramos estudios de conducción nerviosa, electromiografía y estimulación magnética transcraneal. <sup>(14)</sup>

Una vez que el paciente es diagnosticado de ELA, según los criterios de El Escorial, podemos categorizar al paciente en unos de los siguientes 4 niveles de certeza, que fueron establecidos a partir de los síntomas y signos del paciente:

- ELA clínicamente definitiva: afectación de MTNS y MTNI en al menos la región bulbar, y en dos regiones anatómicas más; o también, por la presencia de signos de MTNI y MTNS en tres regiones anatómicas espinales (cervical, torácico y lumbosacra).
- ELA clínicamente probable: afectación de MTNI y MTNS en 2 regiones anatómicas, siendo necesaria la afectación de MTNS rostral a la afectación producida por la MTNI.
- ELA clínicamente probable apoyada por exámenes complementarios: afectación de una región anatómica por la MTNS y confirmación de afectación de al menos dos regiones anatómicas por la MTNI a través de estudios electromiográficos.
- ELA clínicamente posible: se admite cualquiera de las siguientes posibilidades:
  - Signos clínicos de afectación de MTNS y MTNI, ambos en la misma y única región anatómica.
  - Afectación única de MTNS en dos o más regiones anatómicas.
  - Afectación de MTNI que se produce de manera rostral a signos de afectación de MTNS.

Con el paso de los años, y junto a los avances en las investigaciones sobre la ELA, estos criterios han sido criticados por varios motivos. En primer lugar, por mostrar una evidente baja sensibilidad para diagnosticar a los pacientes, por la complejidad del cumplimiento de todos los criterios (muchos pacientes fallecían sin cumplir los criterios necesarios para el diagnóstico), y por hacer uso de categorías diagnósticas que no tienen relación con el curso clínico de la enfermedad. Además, otro problema, era que habían sido creados con la

intención de incluir pacientes en estudios científicos, y no para la práctica clínica.

[\(9\)](#)

Con el objetivo de intentar solucionar estos problemas, se llevó a cabo la enmienda de Awaji (Japón) en 2008. En ella, se introdujeron dos cambios principalmente, en primer lugar, se estableció que la realización de un electromiograma era casi tan importante como la propia exploración física; y en segundo lugar, se introdujo que ahora bastaba con la presencia de fasciculaciones (y no sólo con la presencia de fibrilaciones), para considerarlo como un síntoma más temprano de la afectación de los pacientes por ELA.

Por último, la última actualización realizada, fue llevada a cabo en 2019, y establece los criterios de Gold Coast, [\(17\)](#) los cuales eliminan las categorías anteriormente establecidas y proponen únicamente dos categorías diagnósticas posibles: “ELA o no ELA”. [\(9\)](#) Además, con el objetivo de aumentar la sensibilidad diagnóstica, añadieron otros cambios que permiten diagnosticar a un mayor número de pacientes afectados, definiendo la afectación de ELA de la siguiente manera: se trata de un deterioro motor progresivo, que es precedido de una función motora normal, y se encuentra documentado por la historia clínica y exploración física, requiriéndose lo siguiente para su diagnóstico:

- Presencia de signos y/o síntomas de afectación de MTNS y de MTNI en al menos una región anatómica, si la afectación es en la misma región anatómica, o bien por la afectación de MTNI en al menos dos regiones anatómicas diferentes.
- Debe realizarse una exclusión de otras posibles patologías que cursen con signos y síntomas similares. [\(17\)](#)

Finalmente, la inclusión de estos nuevos criterios, permite a los pacientes recibir un diagnóstico definitivo de una manera más rápida y temprana, y que, además, se permita el acceso a aquellos pacientes que deseen ser incluidos en posibles ensayos clínicos, sin que tengan que estar esperando para ser diagnosticados de manera definitiva como sucedía con los criterios anteriores.

## 5.5 EVOLUCIÓN Y FACTORES PRONÓSTICOS

La supervivencia media de los pacientes con ELA es muy variable. Desde que se produce el inicio de los síntomas hasta el fallecimiento del paciente, suele haber una duración menor de 36 meses. Aunque en un 10% de los pacientes, se produce una supervivencia mayor de 10 años. <sup>(15)</sup>

Hoy en día, existen una serie de cuestionarios o escalas que nos permiten evaluar de una manera más objetiva la evolución de la enfermedad en los pacientes afectados. Una de las escalas que con mayor frecuencia se usa en la práctica clínica, es la ALSFRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised), que evalúa mediante 40 ítems la afectación neurológica y funcional del paciente. <sup>(11)</sup> Esta escala ha sido validada para la población española.

Haciendo referencia a los posibles factores pronósticos que intervienen en la enfermedad, podemos clasificarlos en cuatro categorías (características clínicas, factores genéticos, factores ambientales y estilos de vida, y factores relacionados con el tratamiento realizado), y en función de que si asocian un aumento o descenso de la supervivencia en los pacientes. Son los siguientes: (ver *tabla 3*).

*Tabla 3. Principales factores pronósticos relacionados con la ELA. <sup>(5)</sup>*

	Asocian aumento de la supervivencia	Asocian descenso de la supervivencia
<b>Manifestaciones clínicas</b>	Predominio de enfermedad en motoneurona superior o inferior, edad joven al diagnóstico, demora de tiempo en el diagnóstico.	Debut enfermedad de tipo bulbar o respiratorio, mal estado nutricional, debilidad en musculatura flexora del cuello, edad avanzada al diagnóstico, pérdida de funciones ejecutivas, demencia FTP asociada. ELA definida por criterios Gold Coast.
<b>Factores genéticos</b>	Mutaciones en SOD1: Glu22Gly, Gly38Arg, Asp91Ala, Gly94Cys y Ile114Thr Expresión reducida de EPHA4.	Mutación Ala5Val en SOD1; repetición de expansiones en C9orf72 o en ATXN2; mutaciones

		en FUS; homocigoto para alelo C de rs12608932 en UNC13a.
<b>Estilo de vida y factores ambientales</b>	No se ha identificado ningún factor.	Bajo nivel socioeconómico; pacientes fumadores.
<b>Tratamiento</b>	Riluzol, VMNI, alimentación enteral, ejercicio físico moderado, cuidados clínicos multidisciplinares.	Carbamazepina, minociclina, estimulación diafragmática.

Según estudios, el uso de ventilación mecánica no invasiva (VMNI), produce de media, un aumento de la supervivencia del paciente de 205 días desde el inicio de su uso. [\(13\)](#)

La afectación de las funciones ejecutivas se ha asociado a una mayor agresividad de la enfermedad, ya que conlleva un incumplimiento de las recomendaciones de tratamiento de la enfermedad. [\(5\)](#)

Es frecuente que vayan surgiendo diversas complicaciones que afecten al paciente. Las complicaciones que más se asocian son: aumento de salivación por incapacidad para tragar, labilidad emocional, hombro congelado por incapacidad para moverlo, dolor, calambres, espasticidad, cabeza caída por pérdida del tono postural, etc. [\(5\)](#)

La fase terminal de los pacientes con ELA se suele asociar a un aumento de la ansiedad, disnea y del dolor, por lo que se debe intervenir de manera adecuada con un equipo de cuidados paliativos, para que tanto el paciente como su familia sobrelleven esos momentos difíciles de la manera más complaciente posible. [\(14\)](#)

## 5.6 TRATAMIENTO

Actualmente no se dispone de un tratamiento curativo que sea capaz de revertir la enfermedad, a pesar que el tratamiento médico no ha variado en los últimos años, sí se ha mejorado en el tratamiento sintomático y de soporte, lo que ha permitido retrasar la aparición de las complicaciones.

De manera, que lo principal en esta enfermedad es realizar un adecuado tratamiento sintomático, basado en los pilares de una buena función respiratoria, la realización de ejercicios fisioterapéuticos para la espasticidad y una adecuada nutrición, lo que va a influir directamente en el pronóstico, y va a permitir aumentar la calidad de vida del paciente.

En cuanto a los cuidados sanitarios, requiere que esté a cargo de un equipo de cuidados multidisciplinar formado por neurólogos, rehabilitadores, nutricionistas, psicólogos, médicos de familia, neumólogos, logopedas, fisioterapeutas, trabajadores de terapia ocupacional, entre muchos otros. La creación de unidades multidisciplinarias específicas para el cuidado de pacientes de ELA ha sido una de las medidas que se ha asociado con un mayor aumento de la supervivencia en los pacientes, por lo que es muy importante incidir en ella. [\(5,12\)](#)

La causa de mortalidad es debida a la instauración progresiva de una insuficiencia respiratoria global o tipo II [\(12\)](#). De manera que una de las medidas que se debe tener muy en cuenta, es la aplicación de terapia respiratoria sustitutiva. Siempre que sea posible, se empezará con VMNI.

La aparición de la sintomatología respiratoria se puede producir de manera brusca, o bien pueden desarrollarse durante la fase REM del sueño, momento en el que es más evidente la debilidad diafragmática, llegando a provocar una marcada afectación en el descanso del paciente, debido a la hipoxia e hipercapnia generada. [\(12\)](#)

La ventilación mecánica invasiva (VMI) a través de la realización de una traqueostomía, solo está indicada en aquellos casos en los que no hay una adecuada tolerancia a la VMNI o en situaciones de emergencia durante una crisis respiratoria. [\(12\)](#)

Existe la controversia respecto a los usos de la ventilación mecánica, debido a que sí es posible que aumente la supervivencia del paciente, pero a costa de disminuir significativamente su calidad de vida, ya que, por ejemplo, algunas de las consecuencias que esto conlleva, es la pérdida de comunicación del paciente, o el aumento de infecciones respiratorias asociadas.



Por lo que es importante discutir esta medida con el paciente y su entorno, para que llegado el momento en el que se deba realizar, se haya consensuado entre ambas partes cuál es la decisión sobre la medida que se quiere llevar a cabo.

Debido a la disfagia y la disminución de la fuerza de la musculatura que interviene en toser, se produce un exceso de secreciones en la vía digestiva, lo que aumenta el riesgo de realizar aspiraciones a la vía respiratoria, generando de esta manera posibles neumonías; también, puede perjudicar el uso de la VMNI. [\(12\)](#)

Otras alternativas terapéuticas útiles para aliviar los síntomas de los pacientes son el uso de toxina botulínica para disminuir las secreciones, fisioterapia y ejercicios de respiración para mantener activa la musculatura respiratoria, técnicas de tos asistida, nebulizadores y humidificadores para favorecer la expulsión de moco, e incluso en casos avanzados, se dispone de dispositivos de insuflación-exsuflación mecánica (I-EM) que ayudan al paciente a toser y eliminar la mucosidad. [\(12,13\)](#)

La disartria es un síntoma que afecta con mayor frecuencia a pacientes con afectación bulbar al inicio del diagnóstico, pero, de una manera u otra acabará provocando problemas de comunicación en todos los pacientes diagnosticados de ELA. Para intentar solucionar este problema comunicativo, se dispone de aplicaciones que reproducen textos seleccionados por el propio paciente a través de tabletas táctiles u ordenadores. Además, en caso de que el paciente no pueda mover las extremidades superiores, se disponen de gafas especiales que permiten controlar la pantalla de los dispositivos a través del movimiento de los ojos. [\(13\)](#)

Otro síntoma muy importante a tener en cuenta es la disfagia, que asocia una grave desnutrición y pérdida de peso, que están reconocidos como factores de mal pronóstico respecto a supervivencia de los pacientes. [\(12, 13\)](#) La causa de esta pérdida de peso es multicausal, contribuyendo a ella la poca ingesta de alimentos por la disfagia, pérdida muscular por la denervación, pérdida de apetito, aumento del metabolismo por causas no establecidas (hipótesis sobre posible disregulación mitocondrial). [\(12\)](#)

Para evitar la aparición de estas complicaciones, se debe intervenir lo antes posible, valorando las dificultades específicas de cada paciente, y a través de medidas como, por ejemplo: dietas con alto contenido calórico, suplementos calóricos, modificación de los alimentos y líquidos ingeridos, modificando su textura, técnicas de alimentación, como mantener postura erguida mientras se está alimentando.

También, se debe valorar el riesgo de una posible aspiración de los alimentos a la vía respiratoria.

Una de las medidas que se han asociado con un mayor aumento de la supervivencia y mejora de estos síntomas, ha sido la introducción de alimentación a través de una gastrostomía endoscópica percutánea (PEG).

En cuanto al tratamiento farmacológico, se dispone del Riluzol (Rilutek ®, Teglutik ®) que ha demostrado ser capaz de aumentar la supervivencia media de los pacientes entre 2 y 3 meses, y cuyo mecanismo de acción, es complejo y consiste en inhibir la liberación de glutamato. <sup>(4)</sup> También se usan otros fármacos sintomáticos, que no influyen en un aumento de la supervivencia. Algún ejemplo de ello sería: modafinilo para la fatiga, dextrometorfano junto con quinidina (Nuedexta ®) para la labilidad emocional, baclofeno para la espasticidad, benzodiacepinas para la ansiedad, ISRS para la depresión y quinina para los calambres. <sup>(12)</sup>

Es frecuente que el cuidado de este tipo de pacientes asocie una elevada carga emocional, tanto por parte del paciente como de los cuidadores, generando en ambas partes un aumento de los niveles de estrés, depresión, ansiedad por la incertidumbre producida por la propia enfermedad, de manera, que es muy importante que se lleven a cabo intervenciones con psicólogos o trabajadores sociales para favorecer la adaptación personal y social del paciente, y de los cuidadores. <sup>(3)</sup>

A día de hoy, se sigue investigando mediante ensayos clínicos con el objetivo de encontrar otros tipos de fármacos que permitan mejorar el pronóstico de esta enfermedad, habiendo una gran cantidad de estudios que muestran resultados esperanzadores pero que de momento no terminan de ser del todo concluyentes respecto a una mejora en la supervivencia de la enfermedad.

## **6. OBJETIVOS**

El objetivo principal del estudio consiste en describir las características de los enfermos con Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) diagnosticados en los departamentos de salud de la provincia de Castellón durante el periodo de tiempo comprendido entre noviembre 2011 hasta noviembre 2021 (10 años) para poder objetivar posibles áreas de mejora en el manejo, cuidado y calidad de vida de los pacientes.

También, nos interesa describir cuáles son las características evolutivas que afectan a los pacientes, como, por ejemplo, podría ser la necesidad de PEG, ventilación invasiva, y su posible afectación en la supervivencia de estos pacientes. Es decir, se quiere describir cuáles son los factores relacionados con la enfermedad que pueden estar relacionados con una mayor supervivencia.

## **7. MATERIAL Y MÉTODOS**

El presente trabajo, se basa en la realización de un estudio observacional descriptivo retrospectivo unicéntrico. La población diana del estudio son todos los pacientes diagnosticados de ELA, incluyéndose también a pacientes diagnosticados de ELP y AMP.

Ha sido realizado por la unidad de ELA perteneciente al servicio de Neurología del HGUC durante el periodo de tiempo comprendido entre noviembre 2011 y noviembre 2021.

Actualmente, el departamento de salud de la provincia de Castellón (comprendido por una población de 587.064 habitantes, INE 2021) cuenta con 3 hospitales públicos que ofrecen el servicio de Neurología (H. U. La Plana, H. Comarcal de Vinaroz y H. General U. de Castellón), siendo este último, el lugar de referencia en el cual todos aquellos posibles pacientes afectados por ELA serán derivados para realizar el control y seguimiento de la enfermedad.

La unidad multidisciplinar de ELA del HGUC fue creada en el año 2011, con el objetivo de llevar a cabo un abordaje más específico e individualizado,

procurando mejorar la situación clínica de los pacientes, haciendo especial hincapié en la autonomía y calidad de vida de éstos. La unidad está compuesta por un equipo multidisciplinar en los que se encuentran múltiples profesionales médicos, como por ejemplo, neurólogos especializados en enfermedades neurodegenerativas, neumólogos, gastroenterólogos, intensivistas, neurofisiólogos, endocrinólogos, nutricionistas, médicos rehabilitadores, fisioterapeutas, psicólogos, especialistas de atención médica domiciliaria, trabajadores sociales y enfermeras que coordinan el cuidado y facilitan la comunicación entre todos los especialistas y los pacientes. Los pacientes tienen un seguimiento por parte de los especialistas cada 3 meses, o antes, en función de las necesidades individuales de cada paciente.

Los datos de los pacientes incluidos en este estudio, fueron recogidos de manera retrospectiva desde su propia historia clínica, durante el periodo de tiempo establecido para la realización del estudio, y seguidamente, fueron incluidos en un documento del programa Microsoft Excel®.

Para realizar el diagnóstico de los pacientes, se han seguido los criterios de El Escorial revisados. [\(8\)](#) En este estudio, solamente se han tenido en cuenta aquellos pacientes diagnosticados de **ELA clínicamente definitiva**, sin tener en cuenta el resto de niveles de evidencia/certeza diagnóstica basados en la clínica de los pacientes (probable, posible, sospecha).

De esta manera, los pacientes con ELA clínicamente definitiva deben cumplir lo siguiente:

- Presencia de signos/síntomas de afectación de MTNS y MTNI en una región anatómica; afectación bulbar y al menos dos regiones espinales afectadas; o bien por la presencia de signos/síntomas de afectación de MTNI y MTNS en tres regiones espinales diferentes.

Las variables utilizadas (ver [Tabla 5](#), en anexos) han sido distribuidas en 3 categorías principales: demográficas, clínicas y de supervivencia. Dentro de las variables demográficas se ha tenido en cuenta la edad al momento del diagnóstico, género y el hospital de referencia al que pertenece el paciente; en cuanto a las variables asociadas con la clínica, se ha tenido en cuenta cuáles

fueron los síntomas iniciales, diferenciando las fasciculaciones y calambres por su elevada frecuencia, aunque también, se han tenido en cuenta la presencia de otros síntomas durante la evolución, como por ejemplo la presencia de disfagia, o de labilidad emocional. Ante la presencia de estos síntomas, se ha añadido la variable relacionada con su tratamiento, como es el caso de la necesidad de PEG, VMI o VMNI. También, para valorar la evolución de los pacientes, se ha añadido el tiempo transcurrido entre que el paciente es diagnosticado y el momento que se requiere usar dichos tratamientos. Otros tratamientos que no han demostrado modificar la supervivencia, pero sí generar alivio sintomático, son el uso de toxina botulínica y de Nuedexta<sup>®</sup>. En cambio, el único fármaco asociado con un aumento de la supervivencia, y que, en nuestro caso, ha sido ofrecido a todos los pacientes, ha sido el Riluzol (Rilutek<sup>®</sup>, Teglutik<sup>®</sup>).

Para valorar un posible retraso en el diagnóstico de los pacientes, se ha añadido la variable tiempo transcurrido desde que inician los síntomas hasta que obtienen un diagnóstico definitivo.

Para definir la ELA, se han seguido las clasificaciones establecidas en ELA clásica, AMP y ELP. Seguidamente, en función del predominio de la MTN afectada, se ha clasificado en espinal o bulbar. Y por último, en caso de que sea del tipo espinal, se subclasificará en función de la región anatómica afectada en mayor proporción. Otras variables que son importantes por su asociación con el pronóstico del paciente, es saber si el paciente presenta DFT, o si se le ha realizado un test genético, para saber si se trata de un caso de ELA familiar.

En cuanto a las variables de supervivencia, hemos tenido en cuenta la tasa de mortalidad, el tiempo de supervivencia transcurrido desde el inicio de los síntomas, y por otra parte, desde el momento del diagnóstico definitivo. Además, queremos analizar también si los pacientes accedieron a donar sus órganos una vez fallecieron.

Para la realización del análisis estadístico, describimos aquellas variables dependiendo si seguían o no una distribución paramétrica, junto a su media o desviación estándar si seguían una distribución paramétrica, o mediana y rango intercuartílico (RI), si su distribución era no paramétrica. La comparación entre la

media de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico en función de si el paciente tenía ELA espinal o ELA bulbar fue realizada con la prueba U de Mann Whitney.

El análisis de supervivencia fue realizado mediante el test de Kaplan Meier, teniendo en cuenta aquellas variables que en un primer momento sospechábamos que se asociaban a un mayor aumento de la supervivencia (uso de PEG, VMNI, VMI y Riluzol), estableciéndose como evento definitorio del final del seguimiento del paciente el momento del éxitus o en noviembre de 2021 (si no había fallecido, por ser la fecha final del estudio).

## 7.1 ASPECTOS ETICOS

El estudio fue valorado por parte del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del HGUC, obteniendo un dictamen favorable el día 02 de marzo de 2022 (ver [anexo](#)).

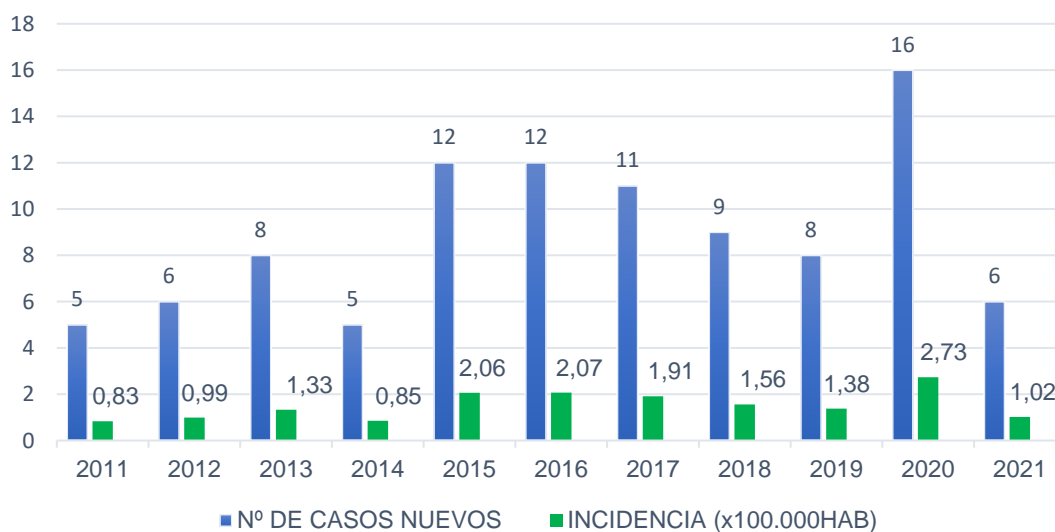
## 8. RESULTADOS

### 8.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

La población participante en el estudio fue de un total de 105 pacientes, distribuyéndose en 56 (53.3%) hombres y 49 mujeres (46.7%), obteniéndose una ratio hombre/mujer de 1.14:1.

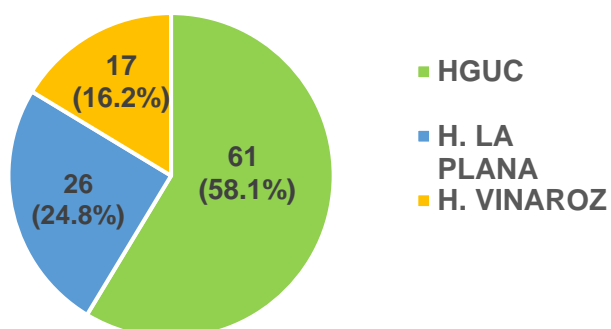
La tasa de prevalencia de ELA en la provincia de Castellón en el año 2021 es de 6.81 casos/100.000 habitantes. La tasa de incidencia media de ELA en la provincia de Castellón durante los años del seguimiento se sitúa en 1.52/100.000 habitantes/año. Siendo el año 2020 en el que hubo la mayor tasa de incidencia (2.73/100.000 habitantes/año), y la menor, en el año 2011 (0.83/100.000 habitantes/año).

Gráfico 1. Número de casos nuevos por año y tasa de incidencia anual



La edad media en el momento del diagnóstico fue de 61.9 años (mediana de 63, RI 15.5). Separando en diferentes sexos, en los varones, la mediana de edad al diagnóstico se sitúa en 64.5 años (RI 13), siendo ligeramente inferior en las mujeres, donde se encuentra en 63 años (RI 19). No se observan diferencias estadísticamente significativas entre la edad de inicio y ambos sexos ( $p > 0.583$ ). En cuanto a la distribución del hospital de origen al que pertenecían los pacientes, el HGUCS fue el hospital más frecuentado con 61 pacientes (58.1%), seguido del H. La Plana con 26 pacientes (24.8%) y el H. Vinaroz con 17 (16.2%); 1 (1%) se desconocía la procedencia.

Gráfico 2. Distribución de los pacientes en función del hospital de procedencia.



## 8.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El síntoma inicial en la mayoría de los pacientes fue la presencia de debilidad en 73 pacientes (69.5%), seguido de disartria en 24 pacientes (22.9%) y de disfagia

en 3 pacientes (2.9%); luego, encontramos otros como calambres, desequilibrio, disfonía o insuficiencia respiratoria que únicamente aparece en 1 paciente cada uno.

La presencia de calambres al inicio de la enfermedad estaba presente en 24 pacientes (22.9%), en cambio, en 68 pacientes (64.8%) no estaban presentes y en un total de 13 pacientes (12.4%), no lo recordaban. Y sobre la presencia de fasciculaciones, 65 pacientes (61.9 %) las presentaban al inicio, en cambio, 36 (34.3%) no las presentaban, y 4 pacientes (3.8%), no lo recordaban.

La presencia de calambres al inicio, fue el único estadísticamente significativo ( $p = 0.043$ ), de manera, que su presencia se asocia con un mayor tiempo de retraso en el diagnóstico.

El fenotipo de ELA mayoritario, en función de la región anatómica afectada en primer lugar, fue el tipo espinal, con 74 pacientes (70.5%), y el bulbar, con 31 pacientes (29.5%). Dentro del fenotipo espinal, se pudo identificar los siguientes sub-fenotipos: 4 pacientes (3.8%) con brazo caído, 4 pacientes (3.8%) con pie caído (3.8%), 1 paciente con hemiplejía (1%), 1 paciente (1%) con patrón pseudopolineurítico y 1 paciente (1%) con síndrome de Mills. El resto de pacientes con ELA espinal, bien por no tener un claro patrón predominante identificativo o por la falta de información, no se les asignó ningún sub-fenotipo.

Haciendo referencia a la clasificación de los pacientes en función del tipo de motoneurona afectada, encontramos 64 pacientes (61%) con ELA clásica, 20 pacientes (19%) con ELP y 21 pacientes (20%) con AMP.

La mediana del retraso en el diagnóstico es de 9 meses (RI 12). Entre los pacientes con debut espinal el tiempo asciende hasta los 11 meses (RI 18); siendo algo menor en pacientes con debut bulbar, 7 meses (RI 8). Sí es significativo que pacientes con debut bulbar tengan un diagnóstico más temprano ( $p = 0.013$ ).

Durante el seguimiento, hasta un total de 90 pacientes (85.7%) fueron tratados con Riluzol, y 10 pacientes (10.53%) discontinuaron el tratamiento. 66 pacientes (63%) tuvieron disfagia en algún momento, y de estos, 37 (35.2%) necesitaron



la colocación de PEG, siendo la mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta su colocación de 10 meses (RI 13). Por otra parte, 64 pacientes (61%) requirieron el uso de VMNI, siendo la mediana de tiempo transcurrido entre el diagnóstico y su colocación de 7 meses (RI 11). En cuanto al requerimiento de VMI, fueron 12 pacientes (11.4%) los que requirieron de su uso, siendo la mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de 12 meses (RI 5).

Haciendo referencia a la asociación de ELA y DFT, se encontró asociación en 5 pacientes (4.8%).

Y en cuanto a la influencia de la genética, 48 pacientes (45.7%) se realizaron un estudio genético en el Hospital La Fe de Valencia, siendo positivo en 7 de ellos. De manera, que únicamente 7 pacientes (6.7%) fueron diagnosticados de ELA familiar (ELAf). Los resultados de las pruebas realizadas fueron: C9Orf72 en 6 pacientes (12.5%) y SOD-1 en 1 paciente (2.08%).

En los pacientes con ELAf, la mediana de edad del diagnóstico fue de 58 años (RI 8), siendo no significativa estadísticamente en este caso, puesto que  $p = 0.283$ .

### 8.3 CARACTERÍSTICAS DE SUPERVIVENCIA

Actualmente, hay 40 pacientes en seguimiento, habiendo fallecido 65 pacientes desde el inicio del estudio (61.9%), siendo la mediana del tiempo de supervivencia desde el inicio de los síntomas de 27.5 meses (RI 18.5), en cambio, el tiempo de supervivencia media desde el diagnóstico hasta el éxitus fue de 20.21 meses (DE 12.97).

*Tabla 4. Distribución de las frecuencias de las variables estudiadas en función del tipo y fenotipo de la enfermedad.*

<b>N=105</b>	<b>ESPINAL</b>	<b>BULBAR</b>	<b>CLASICA</b>	<b>ELP</b>	<b>AMP</b>
<b>TOTAL (n, %)</b>	74 (70.47)	31 (29.5)	64 (61)	20 (19)	21 (20)
<b>VARON (n, %)</b>	47 (44.7)	9 (8.5)	37 (35.2)	6 (5.7)	13 (12.3)

<b>MUJER (n %)</b>	27 (25.7)	22 (20.9)	27 (25.7)	14 (13.3)	8 (7.6)
<b>HGUCS (n, %)</b>	42 (40)	19 (18.1)	34 (32.4)	13 (12.4)	14 (13.3)
<b>H. LA PLANA (n, %)</b>	20 (19.04)	6 (5.7)	17 (16.2)	4 (3.8)	5 (4.8)
<b>H. VINAROZ (n, %)</b>	12 (11.4)	6 (5.7)	13 (12.4)	3 (2.9)	2 (1.9)
<b>EDAD MEDIA DX (AÑOS) **</b>	61 (16)	68 (12)	63 (15)	69.5 (12)	58 (20)
<b>RETRASO EN EL DIAGNÓSTICO (MESES) **</b>	11 (18)	7 (8)	7.5 (8)	8.5 (13)	15.5 (26)
<b>EXITUS (n)</b>	41	22	41	11	11
<b>TIEMPO MEDIO DESDE INICIO SÍNTOMAS - EXITUS (MESES) **</b>	31 (26.5)	22.5 (13)	26 (21.5)	28 (7)	33 (34)
<b>TIEMPO MEDIO DESDE DX – EXITUS (MESES)</b>	21.71	17.41	18.78	19	26.73

**\*\*:** dichas variables siguen una distribución asimétrica (mediana y RI).

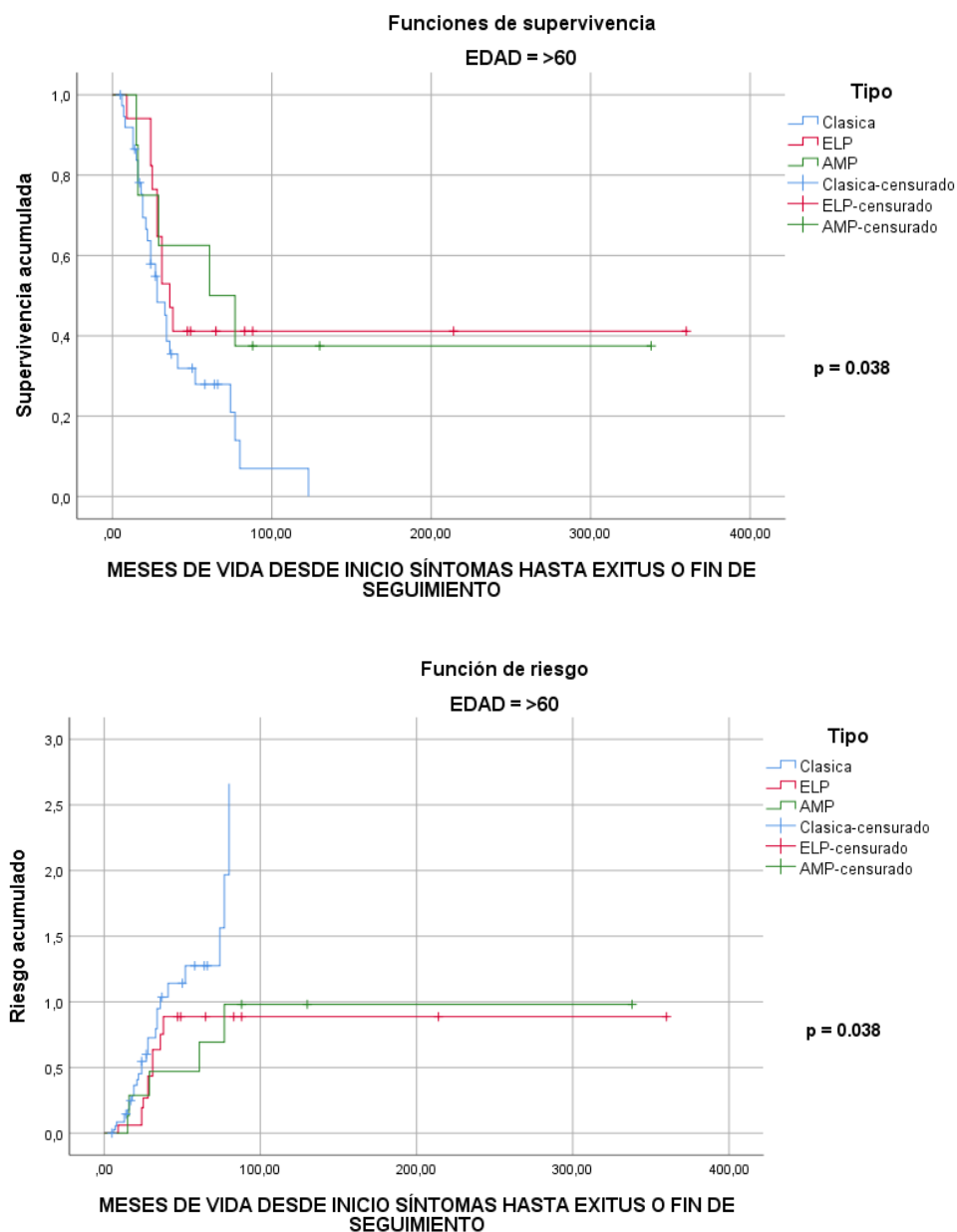
En la *Tabla 3*, se observa, que aquellos pacientes con ELA bulbar tienen una mediana de supervivencia menor respecto a los pacientes con ELA espinal, pero también, asocian una mayor edad en el momento diagnóstico respecto a los pacientes con ELA espinal. Siendo en ambos casos las diferencias significativamente estadísticas ( $p = 0.008$  y  $p = 0.004$ ).

Lo mismo se observa en pacientes con AMP, siendo el fenotipo de ELA con una mayor mediana de tiempo de supervivencia desde la aparición de los síntomas, y además, tiene la mediana de edad más baja. En cambio, la ELP, es el fenotipo que asocia una menor mediana de tiempo de supervivencia, siendo esto estadísticamente significativo ( $p=0.004$ ).

Por lo que a priori, la AMP se trata del fenotipo que asocia un mayor tiempo de supervivencia. Aunque prevalezca el tiempo en el retraso diagnóstico, son los subtipos que asocian una mayor supervivencia media.

Sin embargo, las mayores diferencias en cuanto a supervivencia, las observamos cuando comparamos entre el fenotipo de ELA clásica, que es el más frecuente, frente a los fenotipos de ELP y AMP. En la figura 1 se observa que prácticamente todos los pacientes diagnosticados de ELA clásica, y que además fueron diagnosticados con una edad igual o superior a 60 años, fallecieron todos durante el seguimiento, frente a aquellos pacientes del mismo grupo de edad y con ELP o AMP.

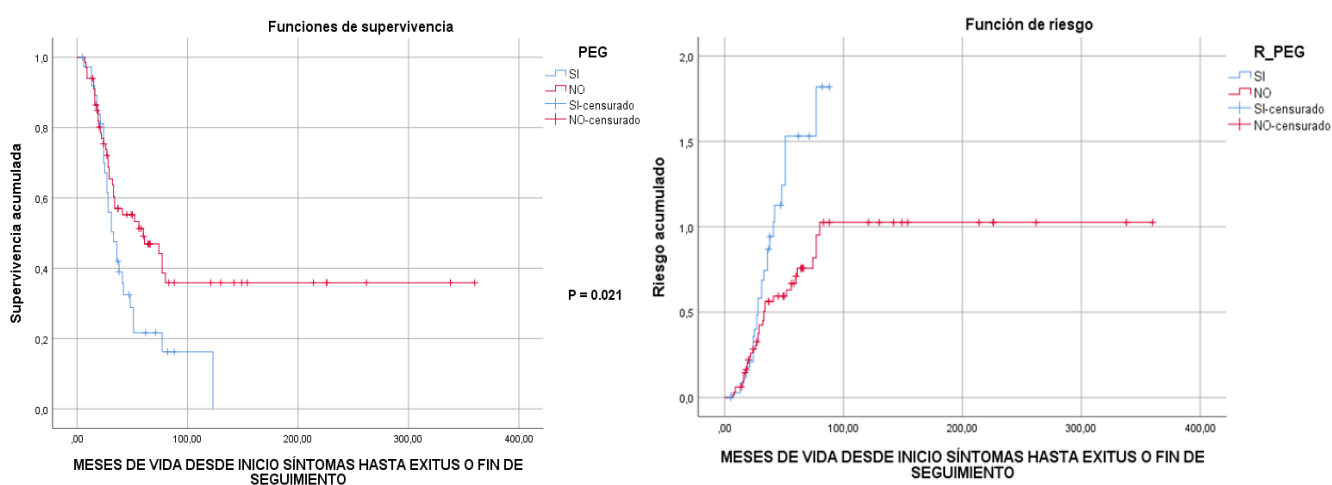
Gráfico 3. Análisis de supervivencia, se relaciona la edad y tipo de ELA.



De esta manera, el hecho de padecer ELA clásica y tener  $\geq 60$  años, supone un riesgo acumulado mayor de 2.5 de fallecer, frente el riesgo de 1.0 que se observa en pacientes con ELP y AMP, con diferencias significativamente estadística ( $p = 0.038$ ).

Por último, pasamos a analizar aquellas variables que pensábamos en un primer momento que iban a asociar una mayor supervivencia, (uso de PEG, VMNI, VMI y toma de Riluzol). Se han observado los siguientes resultados:

Gráfico 4. Análisis de supervivencia sobre el uso de PEG.

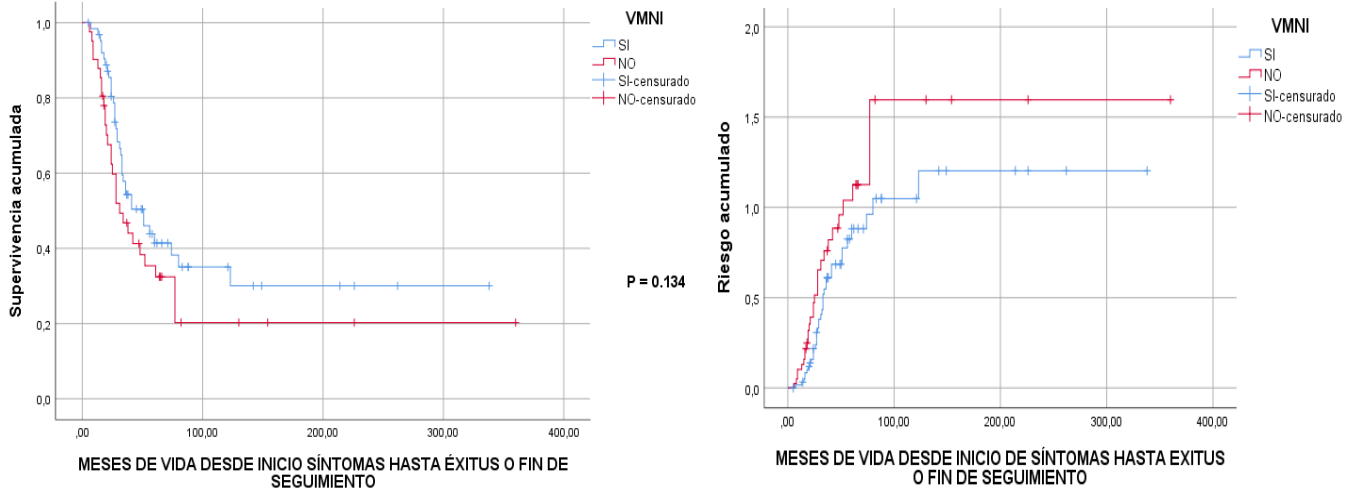


En cuanto al uso de PEG, se observa que aquellos pacientes que sí acaban usando PEG, fallecen antes que aquellos que no la usan. Sólo un 16% de estos pacientes llegan a vivir más 100 meses de vida desde el inicio de los síntomas, en cambio, en el grupo de pacientes que no usan PEG, el porcentaje de pacientes que llega hasta el mismo periodo de supervivencia, es el doble, siendo del 36%.

El hecho de usar PEG supone un riesgo de 1.82 de fallecer frente a aquellos que no usan PEG en un periodo menor de 100 meses. Siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0.021$ ).

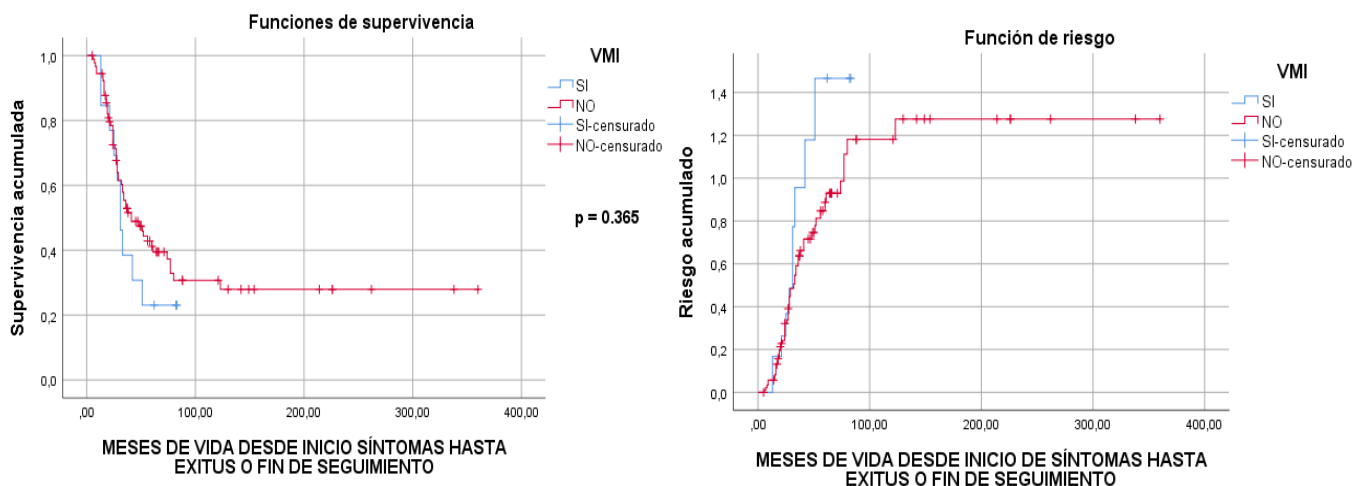
En la variable de VMNI, observamos que la supervivencia se mantiene muy parecida en ambos grupos, siendo algo superior en aquellos pacientes que sí usan VMNI frente a los que no. La mediana de supervivencia en el grupo de sí VMNI se sitúa en 51 meses, frente a los 31 meses en el grupo de no VMNI.

Gráfico 5. Análisis de supervivencia sobre el uso de VMNI.



Si observamos la tabla de riesgo acumulado, al principio se mantienen ambos grupos muy similares hasta que se llega aproximadamente al periodo de 75 meses de supervivencia, en el que el grupo de no VMNI llega a tener un riesgo de 1.6 frente a 1.05 del grupo de sí VMNI. Sin embargo, estas diferencias entre ambos grupos no son estadísticamente significativas ( $p = 0.134$ ).

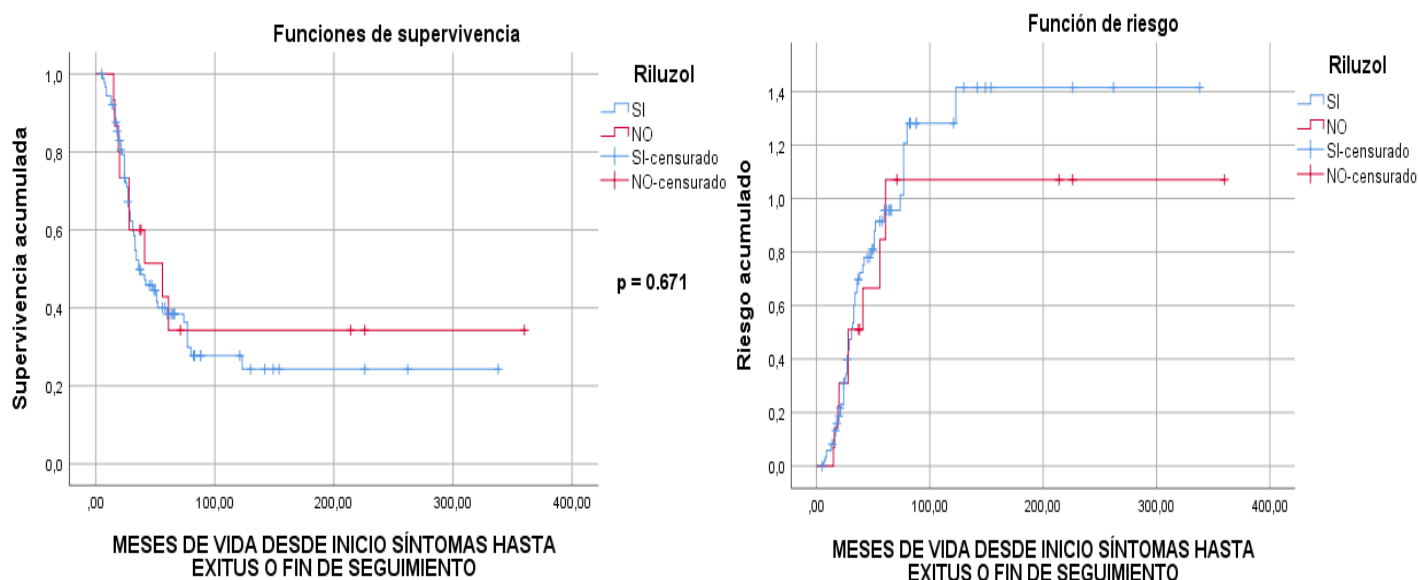
Gráfico 6. Análisis de supervivencia sobre el uso de VMI.



Pasando a la VMI, se observa que ambos grupos se mantienen similares al principio, hasta llegar aproximadamente al periodo de supervivencia situado en 31 semanas, a partir de ahí, se separan ambos grupos, siendo menor la supervivencia en aquellos pacientes que sí llevan VMI. En cuanto a la función de riesgo, ocurre la misma situación, al principio se mantienen iguales ambos grupos, hasta llegar aproximadamente al tiempo de supervivencia de 31 meses, momento en el que el grupo de sí VMI va aumentando hasta alcanzar un riesgo

máximo de fallecer de 1.47 a los 51 meses, en cambio, al mismo periodo de tiempo, en el grupo de no VMI, el riesgo de fallecer se sitúa en 0.75. Sin embargo, no son estadísticamente significativas dichas diferencias ( $p = 0.365$ ).

Gráfico 7. Análisis de supervivencia sobre el uso de Riluzol.



Por último, pasamos a analizar la variable de toma de Riluzol. En la gráfica de supervivencia observamos que ambos grupos se distribuyen de una manera muy similar, prácticamente hasta alcanzar el periodo de supervivencia de 61 meses, momento en el que se separan ambos grupos, hasta llegar a valores de 72% de fallecidos en el grupo de sí Riluzol respecto un 64% en el grupo de no Riluzol en el periodo de tiempo de supervivencia de 80 meses.

Si observamos la gráfica de función de riesgo, ambos grupos evolucionan de una manera similar, hasta alcanzar los 61 meses de supervivencia, donde ambos grupos coinciden con un riesgo de 0.96, a partir de ahí, el grupo de sí Riluzol va aumentando hasta llegar a un máximo de 1.42 a los 123 meses de seguimiento, en cambio, en el grupo de no Riluzol, se mantiene más estable, alcanzando un riesgo máximo de 1.07 a partir de las 61 semanas en adelante. Sin embargo, estadísticamente no son significativas dichas diferencias ( $p = 0.671$ ).

Se puede observar todos los resultados obtenidos en la [Tabla 6](#) (ver anexo).

## 9. DISCUSIÓN

Haciendo referencia a las características epidemiológicas de nuestra serie, son muy similares a las descritas previamente en series mundiales y europeas. La tasa de incidencia obtenida (1.52/100.000 hab/año) coincide con la establecida en el estudio de Marin et al.<sup>(1)</sup>, que establece la tasa de incidencia de ELA a nivel mundial en 1.81/100.000 hab/año, en cambio, si la comparamos con los estudios realizados por Barceló et al.<sup>(18)</sup> y por Castro-Rodriguez et al.<sup>(19)</sup> con series procedentes de la provincia de Cataluña, observamos que nuestra incidencia se encuentra por debajo de sus resultados, siendo de 2.82/100.000hab/año; en cambio, la prevalencia se encuentra ligeramente aumentada siendo de 6.81/100.000 en nuestro caso, frente a la prevalencia en Cataluña de 5.99/100.000hab.

Parece ser que la prevalencia de ELA es ligeramente superior en varones (ratio V:M 1.14:1) y que aparece entre la década de edad de los 60 – 70 años, siendo la media en la provincia de Castellón de 61.9 años, y la mediana de 63 años. Si comparamos con las series de Cataluña, observamos que tanto la media, como la mediana de la edad de inicio coinciden, siendo en su caso la media de 63.51 y la mediana de 64.5 años <sup>(18)</sup>.

Por otra parte, si comparamos nuestros datos con el estudio realizado por Zhou et al. con series chinas <sup>(20)</sup>, muestran que tienen una tasa de incidencia menor (0.8/100.000hab/año), una edad de diagnóstico más temprana (media de 54.11 años) y una ratio de V:M mayor que la nuestra (1.63:1) lo que puede responder a una causa genética, o a la exposición de factores ambientales diferentes que en nuestro medio.

En cuanto las características clínicas, el fenotipo bulbar representa el 29.5% de todos los casos, correspondiendo con lo establecido en otras series <sup>(18,19,20,21)</sup>.

En todas las series consultadas, la mediana del tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico se encontraba por debajo de 14.8 meses <sup>(20,21,23)</sup> En nuestra serie, la mediana del tiempo era ligeramente inferior, siendo de 9 meses, coincidiendo con la mediana de tiempo transcurrido en series europeas, y siendo 2 meses menor que las series de pacientes japonesas y de EE. UU. <sup>(21,23)</sup>

El tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico fue menor en el tipo bulbar que en el tipo espinal en otros estudios (20, 22), y también en nuestra serie, con una mediana de 11 meses en tipo espinal frente a 7 meses en el tipo bulbar. Cuando evaluamos la posibilidad de que los pacientes con ELA bulbar, fueran diagnosticados más tempranamente, fue estadísticamente significativo ( $p = 0.013$ ).

En cuanto al tratamiento de los pacientes, se les ofreció a todos la posibilidad de tomar Riluzol. Hay una pequeña proporción de pacientes (9.5%) que discontinuaron la medicación debido a problemas de intolerancia, como náuseas o diarrea. Aproximadamente, 85.5% continuaron con la medicación, siendo similar a los resultados mostrados en series de pacientes europeos y japoneses, siendo algo menor en series de EE. UU. (72%) (21,22).

El uso de PEG, VMNI y VMI fue inconstante, pero nuestra serie muestra resultados similares a las tendencias europeas (21). Parece que países como Japón, tienen unas tasas de PEG mayores que las encontradas en EE.UU. y otros países europeos. (21) En nuestra serie, la colocación de la PEG fue en 35.2%. El uso de VMNI parece ser algo mayor en EE.UU. que en Japón y Europa (21); sin embargo, la VMI es algo mayor en Japón que en Europa (21). En nuestra serie, la VMNI se usó en 61% y la VMI en 11.4%, lo que se encuentra dentro de lo observado.

Las series consultadas (20,21,22) no describían el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la colocación o uso de PEG, VMNI y VMI, de manera que no hemos podido realizar comparaciones respecto a los tiempos que hemos obtenido en nuestra serie.

La proporción de pacientes con DFT es variable, pero se ha descrito una superposición entre esta enfermedad y la ELA, viéndose que hasta un 30% de pacientes con ELA pueden presentar signos de deterioro cognitivo o demencia (16). En nuestra serie, 4.8% de pacientes presentaban criterios de DFT, habiéndose realizado una evaluación por parte de un neuropsicólogo. Estos resultados coinciden con los obtenidos en comparación con los resultados obtenidos en el H. La Fe (3.2%) y H. Bellvitge (2.5%). (18) Aunque la DFT



aparezca en pocos pacientes con ELA, su presencia en nuestra serie produce un importante deterioro en la supervivencia media de los pacientes, sobre todo, a corto plazo.

En nuestra serie, 48 (45.7%) pacientes se realizaron estudios genéticos. De estos, el 72.92% dieron resultados negativos, un 12.5% eran portadores de la mutación C9orf72 y un 2.08% portadores de la mutación SOD1. Un paciente con DFT era portador de la mutación C9orf72. De manera que podemos establecer que en nuestra serie hay un 6.7% de pacientes que padecen ELA familiar, este resultado, coincide con el 5-10% de ELA familiar que hay establecido. Por otra parte, también se corresponde con los resultados obtenidos en otras series, como, por ejemplo, sería en el Hospital de La Fe de Valencia y en el H. de Bellvitge (10.21% y 9.89% respectivamente). Además, al igual que ocurre en nuestra serie, la mutación que con más frecuencia aparece es C9orf72. [\(18\)](#)

Los estudios genéticos no fueron realizados a todos los pacientes de nuestra serie, y se realizaron en el Hospital La Fe de Valencia.

La mediana de tiempo de supervivencia tras el inicio de los síntomas en nuestra serie fue de 27.5 meses, muy inferior a las revisadas en series europeas, como, por ejemplo, se observa en el estudio realizado por *Requardt et al.* [\(22\)](#), donde la mediana de supervivencia obtenida es de 48 meses. Sin embargo, esta diferencia puede ser consecuencia de que, en dicho estudio, hasta un 55% de los pacientes estaban diagnosticados de ELP o AMP, teniendo estas formas una mayor supervivencia asociada.

En cambio, si comparamos con el estudio realizado por *Marin et al.* [\(23\)](#) se observa que los resultados de nuestra serie son ligeramente superiores a la mediana de supervivencia de Europa del Norte (25 meses), e inferiores a las encontradas en países de Europa del Sur y Occidente, donde la mediana se sitúa en 30 meses. Si comparamos con series de EE. UU., la mediana de tiempo de supervivencia obtenida en nuestro caso es inferior (32 meses). [\(23\)](#)

La media del tiempo de supervivencia tras el diagnóstico fue de 20.21 meses, y la mediana de 18 meses, superior al descrito en otras series europeas [\(20,7\)](#); sin

embargo, difiere mucho de series de pacientes chinas, en las que la mediana de supervivencia llega hasta 49.4 meses. Esto puede ser consecuencia de que la serie de pacientes chinos tiene una media de edad inferior a la nuestra, de manera que, al diagnosticar antes a los pacientes, tendrán una mayor supervivencia media que la observada en nuestra serie.

En cuanto a las variables que hemos utilizado para comprobar si interferían en la supervivencia de los pacientes, la única en la que había diferencias estadísticamente significativas era el uso de PEG, y en contra de lo que pensábamos en un primer momento, se observa que su uso disminuye la supervivencia del paciente. No obstante, esto también lo hemos observado en el estudio realizado por Sánchez-Martínez et al. [\(7\)](#), en el que el tiempo medio de supervivencia es menor en pacientes que no usan PEG, frente a aquellos que sí la usan. Para justificar esto, podríamos pensar, que realmente, los pacientes que van a necesitar PEG, se encuentran en un estado basal peor, por lo tanto, asociaran una supervivencia menor respecto a los que no usan PEG; esto es una hipótesis, por lo que se debería de indagar más profundamente en cuáles son los posibles motivos que podrían intervenir en ello.

Aunque en nuestro estudio no se trataba de uno de los objetivos principales, en la serie de nuestros pacientes hemos investigado sobre la donación de órganos en ELA y, que hayamos encontrado, ninguna describe a tantos donantes de órganos en un mismo centro. Las voluntades anticipadas son una de las prioridades en el manejo de estos pacientes y se pone sobre la mesa la posibilidad de donación de órganos mientras el paciente es capaz de tomar esta decisión.

Así, en nuestra serie, 13 pacientes (12.4%) que fallecieron pudieron convertirse en donantes de órganos tras un paro cardíaco. Pese a que no fue el propósito de este estudio recolectar estos datos, más pacientes tenían en sus voluntades anticipadas el deseo de convertirse en donantes de órganos; sin embargo, habían fallecido en su casa o cuando llegaron al hospital no era técnicamente posible.

En conclusión, las características de nuestra serie fueron similares a las descritas anteriormente, excepto que tenemos un poco menos de retraso que la mayoría de las series con un tiempo de supervivencia similar desde el inicio.

Pese a que los datos de nuestra serie son bastante completos, nuestro trabajo ha presentado ciertas limitaciones, como por ejemplo, a la hora de realizar el análisis de supervivencia, al tratarse de un trabajo retrospectivo, no hemos podido elegir ciertas variables que nos podrían haber sido de mucha utilidad, como por ejemplo, el IMC del paciente, la cantidad de peso perdida durante el seguimiento, valoración de la escala ALSFRS-R, antecedentes laborales, o algunos parámetros bioquímicos que pueden estar asociados con una variación en la supervivencia, como CPK, creatinina sérica, o el colesterol. Otra de las limitaciones, es la relacionada con el tamaño de la muestra.

## **10. CONCLUSIONES**

Las características clínicas de nuestra población, por lo general, se asemejan a los patrones establecidos en la literatura observada, tanto a nivel europeo, como a las series encontradas a nivel nacional. Podríamos destacar el menor tiempo de retraso en el diagnóstico que encontramos en nuestra serie respecto a la mayoría de series consultadas.

En cuanto al análisis de supervivencia, la variable que más peso ha demostrado tener en cuanto a la supervivencia del paciente ha sido la edad, sobre todo, en los pacientes con ELA clásica, manteniendo una relación inversamente proporcional. El sexo masculino, aparte de ser el más frecuente, también se asocia a un peor pronóstico. El fenotipo bulbar, al igual que ocurre en otras series, es el fenotipo que asocia un peor tiempo de supervivencia, pudiendo ser causa de ello la elevada edad de inicio al diagnóstico que asocia. En cambio, la AMP es el tipo de ELA que asocia un mayor tiempo de supervivencia. La presencia de calambres al inicio, se asocia con un mayor retraso en el diagnóstico. El uso de VMNI produce un aumento de la mediana de supervivencia de 20 meses en el grupo de pacientes que sí lo han usado, respecto a los que no. El uso de VMI ha tenido muy poca relevancia, ya que la han usado muy pocos pacientes. Lo mismo ocurre con el Riluzol, puesto que prácticamente todos los pacientes lo han tomado.

Por todo ello, sería de interés realizar más estudios con el fin de comparar datos antes y después de la creación de nuestra unidad multidisciplinar, puesto que estudios como este, nos permite detectar variables que nos pueden ser de gran ayuda para mejorar en el manejo y tratamiento de este tipo de pacientes. Haciendo referencia a las variables que hemos analizado para comprobar si aumentaban la supervivencia de nuestra serie de pacientes, pese a que en un primer momento los valores que hemos obtenido no han sido lo que esperábamos encontrarnos, nos sirven para replantearnos si se está realizando un correcto uso de dichas medidas, o si se usan en el momento adecuado para el paciente; y además, nos permite plantear la posibilidad de realizar nuevos estudios que pongan un mayor enfoque en mejorar el uso de éstas, sobre todo teniendo en cuenta otro tipo de variables confusoras que puedan interferir en el resultado final.

Por último, es importante remarcar que, según nuestro conocimiento, nuestra serie es, en este momento, la mayor publicada sobre donantes de órganos en un mismo centro.

## **11. BIBLIOGRAFÍA**

- [1.](#) Marin B, Boumédiene F, Logroscino G, Couratier P, Babron M-C, Leutenegger AL, et al. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* febrero de 2017;46(1):57-74.
- [2.](#) Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Current Opinion in Neurology.* octubre de 2019;32(5):771-6.
- [3.](#) Ministerio de sanidad, consumo y bienestar social. Abordaje de la Esclerosis Lateral Amiotrófica. Estrategia en enfermedades neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. 2018;54.
- [4.](#) Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev.* 14 de marzo de 2012;(3):CD001447.

5. van Es MA, Hardiman O, Chio A, Al-Chalabi A, Pasterkamp RJ, Veldink JH, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*. 4 de noviembre de 2017;390(10107):2084-98.
6. Riancho J, Gonzalo I, Ruiz-Soto M, Berciano J. ¿Por qué degeneran las motoneuronas? Actualización en la patogenia de la esclerosis lateral amiotrófica. *Neurología*. 1 de enero de 2019;34(1):27-37.
7. Sánchez-Martínez CM, Choreño-Parra JA, Nuñez-Orozco L, Placencia-Álvarez N, Alvis-Castaño LM, Guadarrama-Ortiz P. A retrospective study of the clinical phenotype and predictors of survival in non-Caucasian Hispanic patients with amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neurol*. 29 de octubre de 2019;19(1):261.
8. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders* [Internet]. 10 de julio de 2009. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/146608200300079536>
9. Johnsen B. Diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis from El Escorial to Gold Coast. *Clinical Neurophysiology*. 1 de agosto de 2020;131(8):1962-3.
10. Pughahl K, Camdessanché J-P, Cengiz B, de Carvalho M, Liguori R, Rossatto C, et al. Gold Coast diagnostic criteria increase sensitivity in amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical Neurophysiology* [Internet]. 8 de septiembre de 2021; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245721007185>
11. Campos TS, Rodríguez-Santos F, Esteban J, Vázquez PC, Mora Pardina JS, Carmona AC. Spanish adaptation of the revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-R). *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 1 de octubre de 2010;11(5):475-7.
12. Hobson EV, McDermott CJ. Supportive and symptomatic management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. septiembre de 2016;12(9):526-38.
13. Brent JR, Franz CK, Coleman JM, Ajroud-Driss S. ALS: Management Problems. *Neurologic Clinics*. 1 de agosto de 2020;38(3):565-75.

- [14.](#) Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*. 12 de marzo de 2011;377(9769):942-55.
- [15.](#) Wang M-D, Little J, Gomes J, Cashman NR, Krewski D. Identification of risk factors associated with onset and progression of amyotrophic lateral sclerosis using systematic review and meta-analysis. *NeuroToxicology*. 1 de julio de 2017; 61:101-30.
- [16.](#) Grad LI, Rouleau GA, Ravits J, Cashman NR. Clinical Spectrum of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *Cold Spring Harb Perspect Med*. 1 de agosto de 2017;7(8):a024117.
- [17.](#) Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, Cui L-Y, de Carvalho M, Eisen A, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clinical Neurophysiology*. 1 de agosto de 2020;131(8):1975-8.
- [18.](#) Barceló MA, Povedano M, Vázquez-Costa JF, Franquet Á, Solans M, Saez M. Estimation of the prevalence and incidence of motor neuron diseases in two Spanish regions: Catalonia and Valencia. *Sci Rep*. 18 de marzo de 2021;11(1):6207.
- [19.](#) Castro-Rodríguez E, Azagra R, Gómez-Batiste X, Povedano M. La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) desde la Atención Primaria. *Epidemiología y características clínico-asistenciales*. *Aten Primaria* [Internet]. 1 de diciembre de 2021 [citado 22 de marzo de 2022];53(10). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-la-esclerosis-lateral-amiotrofica-ela--S021265672100192X>
- [20.](#) Zhou S, Zhou Y, Qian S, Chang W, Wang L, Fan D. Amyotrophic lateral sclerosis in Beijing: Epidemiologic features and prognosis from 2010 to 2015. *Brain and Behavior*. 2018;8(11):e01131.
- [21.](#) Takei K, Tsuda K, Takahashi F, Hirai M, Palumbo J. An assessment of treatment guidelines, clinical practices, demographics, and progression of disease among patients with amyotrophic lateral sclerosis in Japan, the United States, and Europe. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 31 de octubre de 2017;18(sup1):88-97.

[22.](#) Requardt MV, Görlich D, Grehl T, Boentert M. Clinical Determinants of Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis-A Retrospective Cohort Study. J Clin Med. 12 de abril de 2021;10(8):1623.

[23.](#) Marin B, Logroscino G, Boumédiène F, Labrunie A, Couratier P, Babron M-C, et al. Clinical and demographic factors and outcome of amyotrophic lateral sclerosis in relation to population ancestral origin. Eur J Epidemiol. marzo de 2016;31(3):229-45.

## 12. ANEXOS

*Tabla 5. Variables incluidas en el estudio estadístico.*

<b>Variables demográficas</b>	Género (Masculino, Femenino)	
	Edad al diagnóstico (años)	
	Hospital de origen	H. General Universitario de Castellón
		H. U. La Plana
H. Comarcal de Vinaroz		
<b>Variables clínicas</b>	Síntomas iniciales	
	Fenotipo inicial	Inicio espinal
		Inicio bulbar
	Sub-fenotipo	Brazo caído
		Pie caído
		Hemiplejía
		Patrón pseudo-polineurítico
	Clasificación	ELA Clásica
		Esclerosis lateral primaria (ELP)
		Atrofia muscular progresiva (AMP)
	Calambres al inicio del diagnóstico	
Fasciculaciones al inicio del diagnóstico		
Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo		

	Presencia de disfagia
	Administración de Riluzol (Rilutek ®, Teglutik ®)
	Uso de toxina botulínica
	Uso de Nuedexta ®
	Necesidad de:
	Gastrostomía endoscópica percutánea (PEG)
	Ventilación mecánica no invasiva (VMNI)
	Ventilación mecánica invasiva (VMI)
	Tiempo desde diagnóstico y necesidad de:
	PEG
	VMNI
	VMI
	Presencia de labilidad emocional
	Diagnóstico de Demencia Frontotemporal
	Realización de estudio genético; y resultados
	Atención en urgencias del hospital; y en qué cantidad
	Requerimiento de ingresos hospitalarios no programados
	Primera y última analítica de CPK
	Seguimiento por UHD; N° de intervenciones requeridas
	Comorbilidades asociadas
<b>Variables de supervivencia</b>	Tasa de mortalidad
	Tiempo de supervivencia desde el inicio de síntomas
	Tiempo de supervivencia desde el momento del diagnóstico
	El paciente accedió a ser donante de órganos



Tabla 6. Descripción de las frecuencias de las variables estudiadas.

<b>VARIABLES DEMOGRÁFICAS</b>	
Edad (años), mediana (RI)	61.9
Sexo (V/M) (%)	56 (53.3) ; 49 (46.7)
<b>VARIABLES CLÍNICAS</b>	
Calambres; fasciculaciones al inicio del DX (%)	24 (22.9) ; 65 (61.9)
Debut espinal; bulbar (%)	74 (70.5) ; 31 (29.5)
ELA clásica; ELP; AMP (%)	64 (61) ; 20 (19) ; 21 (20)
Tiempo medio desde inicio síntomas – DX (meses)	16.45
Uso de Riluzol (%)	90 (85.7)
Disfagia; PEG (%)	66 (63) ; 37 (35.2)
VMNI; VMI (%)	64 (61) ; 12 (11.4)
Labilidad emocional (%)	14 (13.3)
Demencia frontotemporal (%)	5 (4.8)
Estudio genético (%)	48 (45.7) ; 35 (72.92); 6 (12.5);
Negativo; C9ORF72; SOD1(%)	1 (2.08)
<b>VARIABLES DE SUPERVIVENCIA</b>	
Pacientes fallecidos (%)	65 (61.9)
Supervivencia media desde inicio de síntomas (meses)	31.68
Supervivencia media desde el DX (meses)	20.21
Donantes de órganos (%)	13 (12.4)

*ELA, esclerosis lateral amiotrófica; ELP, esclerosis lateral primaria; AMP, atrofia muscular primaria; PEG, percutaneous endoscopic gastrostomy; VMNI, ventilación mecánica no invasiva; VMI, ventilación mecánica invasiva.*

**INFORME COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm)  
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓ**

**D. Mario Ferrer Vázquez, Presidente del Comité Ético de la Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario de Castelló,**

**CERTIFICA**

Que el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓ en su reunión del día 31 de enero 2022, acta 1/2022, tras la evaluación de la propuesta realizada por: D<sup>a</sup> Rosa M. Vilar del Proyecto de Investigación TFG: Estudio descriptivo de los pacientes con ELA en la provincia de Castellón tras la creación de la Unidad multidisciplinar de ELA. Protocolo versión 1 del 1 de enero de 2022.

**Servicio: Neurología Hospital General Universitario de Castellón.**

**Investigadora principal: Dra. Rosa María Vilar Ventura**

**TFG: D. Juan Francisco Moreno García**

**Y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:**

- 1. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del investigador y sus colaboradores.**
- 2. Cuestiones relacionadas con la idoneidad de las instalaciones.**
- 3. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se consideran justificados los riesgos y las molestias previsibles para el sujeto.**
- 4. Consideraciones generales del estudio.**

**EMITE UN INFORME FAVORABLE**

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

<b>Presidente</b>	<b>D. Mario Ferrer Vázquez Facultativo Especialista Pediatría</b>
<b>Vicepresidente</b>	<b>D. Raimundo García Boyero Jefe Sección Servicio de Hematología</b>
<b>Secretaria</b>	<b>D<sup>a</sup> Berta Claramonte Clausell Facultativo Especialista Neurología</b>
<b>Vocales</b>	<b>D<sup>a</sup> Amparo Andrés Pruñonosa Graduada en Enfermería D. Manuel Batalla Sales Facultativo Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria D. José Vicente Castelló Carrascosa Facultativo Especialista Alergología D. Juan Vicente Esplugues Mota Farmacólogo Clínico D<sup>a</sup> Ana Fernández Herrero Miembro ajeno a la profesión sanitaria. Licenciada en Derecho D. Raúl Ferrando Piqueres Jefe Servicio de Farmacia D. Jesús Lucas Garcia Facultativo Especialista Pediatría</b>

**D<sup>a</sup> Eufemia Marcos González**  
**Diplomada en Trabajo Social**  
**D<sup>a</sup> Maria Teresa Pitarch Saborit**  
**Miembro lego**  
**D<sup>a</sup> Rocío Ramos Aparici**  
**Facultativo Especialista Anestesiología y Reanimación**  
**D<sup>a</sup> María Ramos Trujillo**  
**Médico Documentalista. Experta en Protección de Datos**  
**D<sup>a</sup> Maria Esther Roselló Sastre**  
**Facultativo Especialista Anatomía Patológica**  
**D<sup>a</sup> Ana Sánchez Llopis**  
**Facultativo Especialista en Urología**  
**D. Carlos J. Soriano Navarro**  
**Facultativo Especialista Cardiología**  
**D. Juan Francisco Tosca Flores**  
**Licenciado en Medicina y Cirugía. Experto en BPC**

**Que en dicha reunión del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos se cumplió el quórum preceptivo legalmente**

**Que en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.**

**Lo que firmo en Castellón a,**

**Firmat per Mario Ferrer**  
**Vazquez el 02/03/2022 15:07:25**



**Presidente CEIm Hospital General Universitario de Castellón**

**Avgda. Benicàssim, s/n 12004 Castelló - Tel. (+34) 964 725 000 - [www.castello.san.gva.es](http://www.castello.san.gva.es)**