



Introducción y Epidemiología

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad degenerativa y progresiva que afecta a las neuronas motoras de la corteza cerebral, tronco del encéfalo y médula espinal. Su causa es desconocida aunque hay varias hipótesis al respecto (daño oxidativo, etc.)

Su ubicación nosológica corresponde a las enfermedades de la neurona motora, que incluyen un amplio espectro de combinaciones de afectación de la primera neurona (enfermedades de la motoneurona superior [MNS], como la esclerosis lateral primaria y algunas paraparesias espásticas familiares) y las enfermedades con afectación de la segunda neurona motora o motoneurona inferior (MNI), donde se ubican las atrofas musculares progresivas, las atrofas espinales hereditarias (tipo I o Werdnig-Hoffman; tipo II o intermedia; tipo III o Kulgerberg Welander), la atrofia espinal del adulto y la enfermedad de Kennedy (MNI, ginecomastia, diabetes, herencia ligada al X), entre otras.

La forma más frecuente de presentación de la ELA es con compromiso de MNI en los miembros superiores (MMSS) y de MNS en los miembros inferiores (MMII). Otras variantes menos frecuentes son la enfermedad de Aran-Duchenne (MNI en un solo MMSS) y la forma pseudopolineurítica de Patrikios (MNI en MMII), ambas con curso más benigno. A su vez algunos cuadros de curso muy lento de esclerosis lateral primaria (paraparesia o tetraparesia) pueden evolucionar de forma tardía a ELA. También puede verse asociación de ELA con demencia frontotemporal y enfermedad de Parkinson.

El curso es indefectiblemente progresivo, en general de tipo ascendente, con alteración de las MNI desde metámeras inferiores hacia superiores, con un ritmo de peoría muy variable, vinculado con los síntomas iniciales. El compromiso de la musculatura bulbo-protuberancial es el marcador de la gravedad del cuadro, por el riesgo de broncoaspiración y falla respiratoria mecánica.

La ELA es una enfermedad poco frecuente; puede aparecer desde la adolescencia hasta la senectud, pero es relativamente más común entre las 5ta y 6ta décadas. La incidencia es de 0.2 a 2.4 casos cada 100000 personas al año, y la prevalencia de cerca de 8 cada 100000 personas. Los hombres son afectados con mayor frecuencia que las mujeres (1.8 a 1). Más del 90% de los casos son esporádicos, mientras que 5 a 10% son familiares (predominantemente autosómicos dominantes). Entre los casos de ELA familiar, el 15% a 20% son atribuibles a mutación del gen *SOD1*.

Como se ha mencionado, la presentación clínica de la ELA puede variar de modo significativo entre un paciente y otro. Es más frecuente el compromiso de MNI, asimétrico de MMSS (atrofia, debilidad y fasciculaciones). Con el transcurso del tiempo, suelen

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	08/04	23/04



agregarse compromiso de MNS (debilidad, espasticidad, hiperreflexia, signo de Babinski) en MMII y, luego, compromiso de MNI a nivel bulbotuberancial, con disartria, disfagia y disnea, que suele complicarse con broncoaspiración (causa más frecuente de mortalidad) luego de un tiempo de evolución variable (media de 4.6 años de supervivencia desde el diagnóstico).

La semiología de la voz y la dicción de la ELA son peculiares. Se presentan con voz forzada e hipernasal por paresia velopalatina, disartria por debilidad y atrofia de la lengua y del orbicular de los labios, sialorrea por la disfagia, disnea y signos pseudobulbares. Un elemento clínico subevaluado habitualmente es el síndrome pseudobulbar o incontinencia afectiva; es el cuadro conocido de risa y llanto inmotivado, que puede no surgir en la consulta si no es indagado. Si bien se considera inespecífico, es orientadora su presencia en un cuadro de probable ELA.

La supervivencia media es de unos 3 años, con una tasa de 8% a 16% a los 5 y 10 años en ausencia de ventilación mecánica a largo plazo.

Diagnóstico

Lamentablemente no se dispone de una determinación marcadora biológica de la enfermedad; la combinación de la evaluación clínica con el electromiograma (EMG) los que confieren el diagnóstico. Los estudios por imágenes son imprescindibles para descartar patología estructural que pueda generar un cuadro similar.

Considerando los “niveles” bulbotuberancial, cervical, torácico y lumbosacro, el diagnóstico de ELA requiere de:
Presencia de
Compromiso MNI: evidencia de compromiso degenerativo de las MNI por examen neurológico, electrofisiológico o neuropatológico. Compromiso MNS: evidencia de compromiso degenerativo de las MNS por examen neurológico Progresión: signos o síntomas progresivos de la enfermedad determinados por historia clínica o examen neurológico
Ausencia de
Evidencia electrofisiológica o patológica de otros procesos que puedan explicar los signos de degeneración de las MNI y/o MNS. Evidencia de otras patologías en neuroimágenes que puedan explicar los signos clínicos y electrofisiológicos hallados.



Mediante los **Criterios de El Escorial** modificados se establecen 5 niveles de certeza para el diagnóstico de ELA:

ELA clínicamente definida
Signos (clínicos) de compromiso de MNS y MNI en 3 regiones
ELA clínicamente definida sustentada por laboratorio
Signos (clínicos) de compromiso de MNS y/o MNI en una región en un paciente portador de una mutación genética patológica
ELA clínicamente probable
Signos (clínicos) de compromiso de MNS y MNI en 2 regiones (signos de MNS obligatoriamente rostrales a los de MNI)
ELA clínicamente probable sustentada por laboratorio
Signos de compromiso de MNS (clínicos) en una o más regiones y signos de MNI (EMG) por lo menos en 2 regiones. Es la situación más frecuente en la clínica en nuestra experiencia.
ELA clínicamente posible
Signos de MNS y MNI en una región Signos de MNS en por lo menos 2 regiones Signos de MNS y MNI inferior en 2 regiones y signos de MNS que no son rostrales a los de MNI

Estadios

- Primer estadio: desde el diagnóstico hasta que se pierde la capacidad de marcha.
- Segundo estadio: pérdida importante de fuerza muscular en MMII; no hay posibilidad de marcha, pero el paciente tiene funcionalidad en la silla de ruedas.
- Tercer estadio: importante pérdida de fuerza muscular en tronco y MMSS; el paciente está en cama y necesita ayuda para todas sus actividades.



Manejo del Paciente con ELA

El tratamiento tiene mejores resultados si es realizado por un equipo multidisciplinario e incluye:

(1) Drogas que Modifican la Enfermedad

El riluzol es la única droga que ha demostrado modificación de la enfermedad. Disminuye la liberación de glutamato en el espacio sináptico. **Prolonga la supervivencia en 3 meses** luego de 18 meses de tratamiento. La efectividad en estadios avanzados de la enfermedad es controvertida.

Las recomendaciones para el uso de Riluzole son:

- Riluzol 50 mg en 2 tomas diarias (evidencia grado A):
- ELA definida o probable
- Síntomas presentes por menos de 5 años
- Capacidad vital forzada (CVF) > 60% de los valores teóricos
- Ausencia de traqueostomía

(2) Manejo Nutricional

En los pacientes con debilidad bulbar se dificulta la masticación y el normal paso del alimento por la cavidad bucal, se prolonga el tiempo de la alimentación y aparece disfagia. La disminución de la ingesta de líquidos y fibras lleva a la constipación. Estos factores, asociados con el estrés psicológico, la depresión y la politerapia farmacológica contribuyen a la anorexia, la cual obliga a implementar cambios en los hábitos alimentarios y, posteriormente, recurrir a la gastrostomía.

Existe consenso en la bibliografía respecto del estado nutricional del paciente como factor pronóstico independiente: **los pacientes con gastrostomía tienen mayor supervivencia**. Si bien es aún motivo de discusión la indicación de gastrostomía y la alimentación enteral, no es discutible que esta opción se debe presentar al paciente y la familia como una alternativa terapéutica en forma precoz.

(3) Utilización de Ventilación Asistida

La insuficiencia respiratoria secundaria a la debilidad muscular es la principal causa de muerte en las personas con ELA. La ventilación asistida no invasiva (VNI) y la invasiva (VI) son las formas principales de tratamiento.



Los criterios para iniciar VNI son la presencia de fatiga, disnea y cefalea matinal, y uno de los siguientes criterios:

- $\text{paCO}_2 > 45$ mm Hg
- Oximetría nocturna que demuestre saturación $< 88\%$ por 5 minutos consecutivos
- Presión inspiratoria máxima < 60 mm Hg o CVF $< 50\%$

Las recomendaciones clínicas para su uso son:

- Pesquisar la aparición de síntomas de insuficiencia ventilatoria en cada consulta.
- Si bien la indicación de VNI es aún motivo de debate, no es discutible que esta opción se debe presentar al paciente y la familia como alternativa terapéutica en forma precoz

(4) Kinesioterapia

La ELA es una enfermedad degenerativa progresiva sin posibilidad de rehabilitación. El tratamiento físico permite evitar compromiso osteoarticular para reducir el dolor y las escaras por decúbito, por medio de la movilización pasiva. El ejercicio en otras enfermedades de motoneurona (síndrome post-polio) ha sido cuestionado (niveles de evidencia B) y el esfuerzo físico ha demostrado precipitar estrés oxidativo en las motoneuronas medulares, aumentando la muerte celular. Por lo tanto, la recomendación es evitar el esfuerzo físico y permitir que el paciente realice ejercitación liviana, especialmente aeróbica, si así los desea. La ejercitación respiratoria y deglutoria puede ayudar a evitar la broncoaspiración. Es importante facilitar la comunicación escrita y gestual para aquellos pacientes con disartria grave (pizarras, tableros, mensajes de texto, etc.)

(5) Tratamiento Sintomático

Son síntomas tratables:

- Calambres, fasciculaciones (magnesio, quinidina)
- Sialorrea (atropina, amitriptilina, toxina botulínica)
- Incontinencia afectiva (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina [IRSS], dextrometorfano)
- Espasticidad (baclofeno, tizanidina, toxina botulínica)
- Depresión (IRSS, amitriptilina)

(6) Tratamientos **sin** Efectividad

Existen numerosos fármacos y procedimientos que se han utilizado y utilizan actualmente en pacientes con ELA, sin sustento científico (carbonato de litio, memantina, inmunoglobulina G intravenosa, rituximab, células madre, corticoides). Algunas terapias en fase de investigación no cuentan con efectividad demostrada aún.

(7) Asesoramiento Familiar

En nuestra cultura, a diferencia de otras, se suele evitar confrontar al paciente con un diagnóstico y pronóstico de enfermedad grave y potencialmente mortal. Es imprescindible que el grupo familiar conozca el pronóstico de la enfermedad y las consecuencias que pueden implicar la intubación y asistencia respiratoria mecánica permanente en un paciente con ELA.

Conclusión

Los procesos neurodegenerativos crónicos, como la ELA, están entre las enfermedades más difíciles a las que se enfrenta el médico. Estas afecciones, y la particularmente la ELA, tienen un curso terminal predecible, con deterioro de la comunicación verbal, alimentación y respiración. El deterioro es demasiado rápido para que los pacientes y sus familias puedan ajustarse a la nueva situación. Brindar el diagnóstico de ELA requiere sumo cuidado y sensibilidad; el médico debe discutir pronto la evolución de la enfermedad y las alternativas de tratamiento disponibles para mejorar la calidad de vida del paciente, parte de las cuales se han descripto en esta guía.

Bibliografía

1. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. J Neurol Sci. 1994;124 Suppl:96-107.
2. Sica R, Dubrovsky A: Esclerosis Lateral Amiotrófica y enfermedades relacionadas. Editorial Científica Americana. Buenos Aires, 2001.
3. Grupo de Trabajo de Sistema Nervioso Periférico. Sociedad Neurológica Argentina. Revista Neurológica Argentina 2006; 31: 156-160
4. Mitsumoto H, Rabkin JG. Palliative Care for Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. JAMA 2007; 298 (2): 207-216.
5. EFNS guideline on diagnosis and management of post-polio syndrome. Report of an EFNS task force. Farbu E, et al. Eur J Neurol. 2006;13(8):795-801.