

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Punto Farmacológico



SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción

III. Etiopatogenia

IV. Epidemiología

V. Aspectos clínicos

- Manifestaciones
- Formas clínicas
- Diagnóstico

VII. Tratamiento

- Tratamiento farmacológico
 - > Tratamientos sintomáticos
- Terapia no farmacológica

VIII. Investigación: avances y retos

- Últimos avances del conocimiento

IX. El papel asistencial del farmacéutico

X. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

Tras la declaración de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y acodado por la Alianza Internacional de Asociaciones de la ELA, cada día 21 de junio se celebra el **Día Mundial de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)** o **Día Internacional de la Lucha contra la ELA**, como una jornada en la que diversas asociaciones de pacientes y otras organizaciones nacionales e internacionales se unen para sensibilizar a la sociedad sobre el impacto de esta enfermedad, reivindicar los derechos de las personas afectadas y promover la investigación activa, con la creación de equipos multidisciplinares que permitan mejorar la esperanza y calidad de vida de los pacientes.

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa del sistema nervioso central que produce una debilidad y paralización muscular progresiva del individuo hasta desencadenar una insuficiencia respiratoria que provoca la muerte. Se trata de la tercera enfermedad neurodegenerativa en incidencia, tras la demencia y la enfermedad de Parkinson. Cada año se producen unos 2-5 casos por cada 100.000 habitantes a nivel mundial, y afecta tanto a hombres como a mujeres, siendo ligeramente más frecuente en los primeros, debutando principalmente entre los 50 y 70 años de edad. Se estima que en el mundo hay medio millón de personas con esta enfermedad. En España, la incidencia es similar al resto de países desarrollados, y anualmente se detectan 1,4 casos por 100.000 habitantes, lo que se traduce en unos 3 nuevos pacientes diagnosticados cada día. A pesar de su incidencia elevada tiene una prevalencia baja debido a su elevada mortalidad.

Desde el momento de su diagnóstico, el periodo de tiempo medio hasta la aparición de la debili-

dad muscular evidente o atrofia es relativamente corto, de 1,5-2 años, y la esperanza de vida de 3 a 5 años, aunque hay algunos casos de mayor supervivencia. Se trata de una enfermedad con un alto impacto sociosanitario en los pacientes y en los cuidadores, que demandan grandes cuidados en el día a día para el manejo de los síntomas (espasticidad, calambres musculares, alteraciones del sueño, entre muchos otros) y la mejora de la calidad de vida. Teniendo en cuenta, además, que la mayoría de las personas recién diagnosticadas en España se encuentran en edad laboral, también tendrá una importante carga económica. Al desconocerse su causa y gran parte de su fisiopatología, no se dispone de tratamientos que puedan modificar eficazmente el curso de la enfermedad, siendo por ello fundamental el impulso de la investigación biomédica, que permita a los pacientes alumbrar esperanza.

En línea con otras actividades desarrolladas en años previos, como la campaña "*La ELA, una realidad ignorada. Tu farmacéutico te acompaña*" de 2019, la organización farmacéutica colegial se une a la conmemoración de esta efeméride, con el objetivo de visibilizar la enfermedad y apoyar a las personas afectadas y concienciar a la sociedad sobre las dificultades que sufren diariamente. Así, se publica ahora este Punto Farmacológico, que aborda una revisión en profundidad sobre las manifestaciones clínicas, la etiología, el tratamiento –farmacológico y no farmacológico– y centra también el foco sobre el papel asistencial del farmacéutico para con los pacientes de ELA y sus cuidadores, esencial para dar favorecer el conocimiento de la enfermedad y colaborar en la detección precoz y en el proceso terapéutico.

INTRODUCCIÓN

La *esclerosis lateral amiotrófica (ELA)* es una *enfermedad neurodegenerativa caracterizada por una parálisis muscular progresiva que refleja una degeneración de las neuronas motoras en el sistema nervioso central* y, concretamente, en la corteza motora primaria, tracto corticoespinal, tronco encefálico y médula espinal. En esta patología se produce una parálisis de los músculos voluntarios que se va extendiendo desde un punto de afectación inicial hacia regiones adyacentes, y de forma continuada y progresiva va afectando a la movilidad, al habla, la deglución o la respiración; sin embargo, la movilidad ocular, la sensibilidad cutánea, el control de los esfínteres y las funciones mentales se mantienen intactos en la mayor parte de los casos (Barrera *et al.*, 2017).

En general, todas las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por una disminución en el número de células en determinadas poblaciones neuronales y el consiguiente deterioro funcional de las partes afectadas. Se han descrito más de 100 tipos de enfermedades neurodegenerativas, que comparten el curso progresivo de los síntomas (por el deterioro paulatino de una o varias partes del sistema nervioso), sin remisiones, y un inicio insidioso. Puesto que la mayoría de ellas son de etiología desconocida, se clasifican según las manifestaciones clínicas, distinguiendo entre: las que cursan con un síndrome demencial (enfermedad de Alzheimer y otras demencias neurodegenerativas), las que se manifiestan con trastornos del movimiento y la postura (síndromes parkinsonianos, como la propia enfermedad de Parkinson, y síndromes discinéticos, como la enfermedad de Huntington, distonías, etc.), los síndromes espinocerebelosos (las diversas formas de ataxia y la paraplejia espástica hereditaria), las polineuropatías periféricas y las *enfermedades de las neuronas motoras o motoneuronas*, en las que la debilidad y atrofia

muscular son la manifestaciones fundamentales.

La ELA es la *enfermedad de neurona motora¹ más frecuente* en el adulto, y también la más grave. La expresión “esclerosis lateral” se refiere a la pérdida de fibras nerviosas acompañada de una cicatrización glial o esclerosis en la región lateral de la médula espinal, y *amiotrófica* –término que procede del griego (*a*: partícula privativa o negativa, *mio*: músculo, y *trófico*: nutrición)–, a la atrofia muscular por afectación de las neuronas motoras inferiores, acompañado de debilidad y fasciculaciones.

Fue descrita en términos clínicos por primera vez por Charles Bell en 1830, aunque fue el médico francés Jean-Martin Charcot quien en 1869 realizó el primer estudio sistemático de la ELA, describiendo las características clínico-patológicas de la enfermedad de forma muy similar a como se conocen actualmente. Además de conocerse como *enfermedad de Charcot*, sobre todo en Francia, también se la denomina *enfermedad de Lou Gehrig* en EE.UU., en honor a Henry Louis Gehrig, quien es allí considerado como el mejor jugador del *baseball* del siglo XX y murió en Nueva York a los 38 años de edad, apenas 2 años después de habersele diagnosticado ELA. Más conocido en todo el mundo es el caso de Stephen Hawking, el célebre físico y divulgador científico británico que murió por ELA en 2018 y cuyo estado físico se fue agravando paulatinamente hasta dejarlo prácticamente paralizado, forzándole a comunicarse a través de un dispositivo informatizado generador de voz; le fue diagnosticada una ELA en 1963, con apenas 21 años de edad, momento en el que se le dio un pronóstico desfavorable (2 a 3 años de vida), pero su actitud fue, sin duda, un ejemplo de lucha y una clara manifestación de que la ELA no limita en muchos casos la extraordinaria lucidez mental (Cuéllar, 2013).

¹ Las *enfermedades de neuronas motoras* (células nerviosas que se extienden desde el cerebro a la médula espinal y a los músculos voluntarios de todo el cuerpo, iniciando y enlazando la comunicación necesaria para el movimiento) constituyen un amplio grupo de síndromes cuya base patológica común es la degeneración de la 1ª motoneurona o *motoneurona superior* (corteza motora) y/o la 2ª motoneurona o *motoneurona inferior* (núcleos motores del tronco

cerebral o asta anterior medular). Se identifican 3 subgrupos: síndromes de la motoneurona superior (esclerosis lateral primaria), síndromes de la motoneurona inferior (atrofia muscular espinal, poliomielititis, etc.) y síndromes de las motoneuronas superior e inferior, como es el caso de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

ETIOPATOGENIA

Según se ha sugerido anteriormente, todavía **no se conocen los mecanismos causantes de la ELA** y su desarrollo, ni su origen concreto. Se cree que el origen de la ELA es multifactorial, involucrando a un número variado de tipos celulares y diversos mecanismos que conllevan una reducción funcional de la actividad motora.

Además de la **edad avanzada** (considerado factor de riesgo común de todas las enfermedades neurodegenerativas) y el **sexo (masculino)**, los únicos factores de riesgo establecidos son los **factores genéticos**. Otros, como la mayor actividad física, se encuentran en estudio como posibles factores de riesgo (Lisle *et al.*, 2015).

Aproximadamente el **90% de casos de ELA ocurren de forma esporádica**, sin historia familiar ni factores claramente asociados, atribuyéndose a interacciones entre los diversos factores de riesgo, esto es, a la interacción genética-medio ambiente, incluyendo el propio estilo de vida. Por ejemplo, en algunas islas del Pacífico Sur (la isla de Guam, en las Marianas, así como en Nueva Guinea y en la península de Kii en Japón) la incidencia de la ELA aumenta en un orden (10 veces) apareciendo casos con comorbilidad de demencia y parkinsonismo. En estos casos se ha estudiado el medioambiente y la alimentación, relacionando la aparición de la enfermedad con el consumo del fruto de una planta originaria llamada *cica*. Aunque los familiares de las personas con ELA esporádica corren un mayor riesgo de sufrir la enfermedad, el riesgo en general es muy bajo y la mayoría no la desarrolla.

El restante **10% de los casos se consideran casos familiares**, normalmente resultado de mutaciones genéticas de herencia autosómica dominante (aunque hay algunos casos de herencia autosómica recesiva o ligada al sexo), lo que supone que es suficiente para desarrollar la enfermedad el que uno solo de los padres porte la mutación responsable de la enfermedad. Los casos de ELA familiar suelen ocurrir en

personas que poseen o han tenido un familiar de primer o segundo grado con ELA o con demencia frontotemporal (los primos son considerados hallazgos casuales, quedando dentro de la definición de ELA esporádica).

Si bien de hasta 1 de cada 4 casos de ELA familiar aún no ha sido elucidada su causa genética o molecular, hasta la fecha se han encontrado ya mutaciones relacionadas con ELA familiar en más de 30 genes. Cerca del 25-40% de todos los casos familiares, y hasta el 10% de casos esporádicos, presentan un defecto –expansión repetida del hexanucleótido CCCC GG (del orden de cientos de veces, mientras que en la población general se repite entre 2 y 25 veces)– en un gen conocido como “marco 72 de lectura abierta en el cromosoma 9” o *C9orf72*, por sus siglas en inglés. Algunas personas portadoras de esta mutación pueden mostrar signos tanto de afectación de las neuronas motoras como síntomas de demencia, pues la misma mutación puede estar asociada con la atrofia de los lóbulos frontal y temporal del cerebro que origina la demencia frontotemporal (ELA-DFT), de la que es también la causa en un 40% de los casos.

En otro 15-20% de los casos familiares (un 1-2% de todas las formas de ELA) están implicadas mutaciones en el gen codificante de la síntesis de la enzima cobre-zinc superóxido dismutasa 1 (*SOD1*)², enzima citosólica que interviene en la eliminación de radicales libres intracelulares, asociados con la patogenia de la ELA y de otras muchas enfermedades. Aún se desconoce la causa que origina la enfermedad en las familias con estas mutaciones, si bien se cree que en el proceso se produce la acumulación de proteínas aberrantes en el interior de la neurona motora de forma específica, entre ellas el propio enzima SOD1.

El hallazgo de estas y otras mutaciones relacionadas con la ELA de forma menos frecuente (por ejemplo, en los genes *TARDBP*, *FUS*, *VCP*

² En 1993 se localizó una mutación de un gen codificador de la *SOD1* en el cromosoma 21 (21q22.11). Fue el primer descubrimiento de la implicación de factores genéticos en la ELA, y actualmente se cono-

cen más de 140 mutaciones distintas para este gen. En 2011, los investigadores hallaron la relación de un defecto en el gen *C9orf72* con un subgrupo significativo de personas con ELA que también presentan demencia frontotemporal.

o *PNF1*), que no obstante también se identificado en algunos casos esporádicos) sugieren que los defectos en el procesamiento de las moléculas de ARN y en el proceso natural de reciclaje de proteínas –por el cual las proteínas que funcionan mal se descomponen y se utilizan para construir nuevas– estarían implicadas en la degeneración de las motoneuronas, las cuales, además, también podrían presentar defectos en su estructura y forma, así como una susceptibilidad incrementada a las toxinas ambientales (NINDS, 2017).

Todavía hoy carecemos de un modelo concreto que justifique la muerte selectiva de las neuronas motoras en la ELA (en el asta ventral de la médula espinal, los núcleos motores del tronco encefálico y las neuronas motoras superiores de la corteza cerebral), aunque se ha observado la presencia de inclusiones intraneurales inmunorreactivas de ubiquitina en las neuronas motoras superiores y de agregados citosólicos anormales de TDP-43 (*TAR DNA-binding protein 43*, codificada por el gen *TARDBP* y normalmente de ubicación nuclear) en las neuronas motoras inferiores, incluso en pacientes que también presentan mutación de *C9orf72*.

Lo que sí resulta evidente es que un cerebro de un paciente con ELA tiene, como principales cambios microscópicos, pérdida de neuronas y axones (Saveri *et al.*, 2015). Con respecto al mecanismo específico de la **muerte neuronal**, se ha postulado que puede ser la consecuencia de un proceso de **excitotoxicidad mediada por ácido glutámico**. El glutamato es un neurotransmisor excitatorio que desempeña un papel decisivo en el funcionamiento neurológico normal como respuesta rápida a estímulos y está estrechamente implicado en los procesos de cognición, memoria, movimiento y sensibilidad, pero a niveles excesivos, es tóxico (excitotóxico) y se ha demostrado que puede causar daño neurológico e inducir la apoptosis neuronal. Su liberación en grandes cantidades provoca **hipertactividad glutamatérgica**, que se asocia a la acción sobre sus receptores específicos en la membrana neuronal (receptores *inotrópicos*³ *AMPA*

y *NMDA*, y receptores *metabotrópicos*), cuya activación pone en marcha mecanismos que facilitan la entrada masiva de iones Ca^{2+} desde el espacio extracelular, y provoca la activación de mecanismos enzimáticos intracelulares conducentes a la apoptosis neuronal. Según este planteamiento, la muerte neuronal selectiva se debería a que las motoneuronas tienen una menor capacidad de contrarrestar el fuerte incremento de las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} , por la menor expresión de proteínas que se unen a éste y facilitan su salida celular.

Otros posibles mecanismos involucrados en la patogénesis de la ELA que se han ido dilucidando gracias a los modelos animales y celulares de la enfermedad –ratones transgénicos que sobreexpresan el gen humano mutado *SOD1* y otros modelos de expresión de genes últimamente relacionados con ELA familiar en animales transgénicos y en células pluripotenciales inducidas–, compatibles e incluso complementarios a los anteriores, han sido el estrés oxidativo (resultante de un desequilibrio entre la generación de especies reactivas de oxígeno y su eliminación y/o de la capacidad del sistema biológico para el daño producido por ellas), la disfunción mitocondrial, alteraciones en el citoesqueleto y en el transporte axoplásmico y los fenómenos de neuroinflamación y autoinmunidad.

En este sentido, la presencia de inclusiones intraneurales de ubiquitina en las motoneuronas superiores de los pacientes con ELA es coherente con el modelo de la excitotoxicidad, teniendo en cuenta que esta proteína, presente en la mayoría de los tejidos tiene, entre sus múltiples funciones, la de dirigir el reciclaje de proteínas uniéndose a ellas y marcándolas para su destrucción y reciclaje en el proteasoma. La presencia en cantidades elevadas de ubiquitina sugiere, entre otras cosas, la existencia de degeneración neuronal, modificaciones de los receptores de la superficie celular, canales iónicos y vías de secreción, etc.

³ La importancia relativa de los diversos receptores de glutamato es objeto de controversia. Tradicionalmente se ha concedido más importancia en la excitotoxicidad al receptor *AMPA* (*Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico*), con un papel central en la muerte celular y en la alteración del sistema de transporte de gluta-

mato, todo lo cual participa en la degeneración de las motoneuronas. Por su parte, el receptor *NMDA* (*N-metil-D-aspartato*) siempre ha recibido menos atención, pero recientes datos sobre su expresión en las motoneuronas y su efecto sobre los canales de Ca^{2+} hacen reconsiderar tal estatus (Spalloni *et al.*, 2013).

En los últimos años, se ha sugerido que las inclusiones neuronales anormales de la proteína TDP-43 juegan un papel importante en la muerte neuronal en ELA, bien mediante un efecto tóxico intrínseco, o bien mediante el “secuestro” de la proteína TDP-43 y la evitación de sus funciones normales: actúa como proteína de unión al ARN en células cerebrales y participa de su correcto procesamiento; una de sus funciones claves es el reclutamiento de los ARNm transcritos en gránulos que se generan cuando la célula está sometida a estrés, lo cual facilita la supervivencia celular mediante la traducción de los ARNm de proteínas necesarias para combatir el estrés celular, mientras se silencian el resto de ARNm (Oskarsson *et al*, 2018). Sin embargo, aún permanece sin resolverse la cuestión de si la ELA es una proteiнопатía, una ribonucleopatía o una mezcla de ambas; además, algunos de los mecanismos patológicos implicados parecen conectar de algún modo la ELA con la demencia frontotemporal y con otras patologías neurodegenerativas, como las atrofas cerebelares y la distrofia miotónica.

Por otra parte, entre los **factores ambientales** y de estilo de vida estudiados, no se ha establecido un vínculo irrefutable con la ELA para ninguno de ellos. Entre los analizados de forma sistemática, destaca el **tabaquismo**, planteado como un factor de riesgo débil, especialmente en mujeres. Un análisis combinado (Wang *et al*, 2011) de los datos procedentes de 5 cohortes que incluyeron un total de 832 pacientes con ELA identificados de entre un conjunto de 562.804 varones y 556.276 mujeres, asociaba el tabaquismo con un incremento del

riesgo relativo del 44% (RR= 1,44; IC_{95%} 1,23 a 1,68; p< 0,001) de padecer ELA entre los exfumadores y del 42% para los fumadores aún en activo (RR= 1,42; IC_{95%} 1,07 a 1,88; p= 0,02); asimismo, se observó que entre los fumadores de toda la vida, el riesgo era significativamente mayor (p= 0,03) cuanto más jóvenes se iniciaron en el tabaquismo. No obstante, hay cierta controversia al respecto, pues otros estudios posteriores de casos y controles no encontraron ninguna relación entre el tabaquismo y el riesgo de desarrollar ELA (Pamphlett *et al*, 2012).

También se ha considerado como una posible opción causal o desencadenante la **exposición a químicos orgánicos**, como pesticidas y otros solventes. Un meta-análisis de 11 estudios que incluyeron a más de 2.000 pacientes fallecidos por ELA demostró que la exposición a los pesticidas incrementaba el riesgo de ELA en un 88% (RR= 1,88; IC_{95%} 1,36 a 2,61), aunque no se especificó el tipo de pesticida en la mayoría de los estudios (Malek *et al*, 2012). Otros factores ambientales posiblemente asociados con ELA y/o su velocidad de progresión incluyen: la exposición previa a metales pesados (como cobre y mercurio), la exposición a campos electromagnéticos o shock eléctricos, antecedentes de lesión traumática (incluyendo traumatismo craneoencefálico), infecciones virales, un bajo índice de masa corporal o deficiencias en la dieta, nivel educativo bajo, ser un deportista profesional, participación en guerras o servicio militar⁴ o la exposición a N-metilamino-L-alanina (Wang *et al*, 2017).

⁴ Algunos estudios sugieren que los veteranos del ejército tienen entre 1,5 y 2 veces más probabilidad de llegar a tener ELA. Aunque no se sabe a ciencia cierta por qué, se han sugerido como motivos una

exposición al plomo, los plaguicidas y otras toxinas ambientales. De hecho, la Administración de EE.UU. reconoce la ELA como una enfermedad relacionada con el servicio.

EPIDEMIOLOGÍA

Tal como se ha indicado, la ELA es la **tercera enfermedad neurodegenerativa en incidencia**, tras la demencia y la enfermedad de Parkinson, y la más frecuente de las enfermedades de motoneurona en el adulto. Globalmente, la incidencia oscila entre 1 a 2,5 casos por 100.000 habitantes y año (aunque en determinadas regiones, como ciertas islas del Pacífico Occidental, puede llegar a multiplicarse por 100), lo que supone que cada año se diagnostican unos 120.000 casos nuevos en todo el mundo. Tiene una incidencia ligeramente superior en hombres que en mujeres (ratio 1,5:1, diferencia que decrece conforme aumenta la edad) y afecta a personas de todas las razas y grupos étnicos, si bien las personas con más probabilidad de desarrollar la enfermedad son las de raza blanca y de etnias no hispanas.

La prevalencia se estima en torno a 5-6 casos por cada 100.000 habitantes, siendo relativamente uniforme en los países occidentales, con un total de aproximadamente medio millón de personas conviviendo con la enfermedad en el mundo (Talbot *et al.*, 2016). Por ejemplo, en EE.UU. los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades estimaron que, en 2016, entre 14.000 y 15.000 personas tenían ELA en ese país. La edad media de inicio de la ELA se encuentra entre los 58-66 años, con un pico de incidencia a los 70-75 años y una disminución en edades superiores. Los casos de ELA con origen hereditario presentan un inicio a edades más tempranas (unos 10 años antes en muchas ocasiones).

En España, la incidencia es similar al resto de países desarrollados (en torno a 1,4 casos por cada 100.000 habitantes y año); sin embargo, nuestro país presenta una prevalencia de 8 casos por 100.000 habitantes, superior a la global, probablemente debido a la mayor esperanza de vida. Con estos datos, se estima que en España viven con ELA unas 4.000 personas (un 5% son formas familiares de la enfermedad) y cada año se diagnostican unos 900 casos de ELA, esto es, unos 3 casos diarios (Camacho *et al.*, 2014; Fundación Luzón, 2017). La edad media de inicio es inferior a la observada a nivel mundial, ya que aparece fundamentalmente entre los 40 y 70 años, con una media situada

entre los 48 y los 50 años. Por tanto, la mayoría de las personas recién diagnosticadas en España se encuentran en edad laboral.

Siguiendo los criterios definitorios en la UE, donde se calcula que está afectada el 0,05% de la población, la ELA se considera una **enfermedad rara** (menos de 1 caso por cada 2.000 personas o 50 casos por cada 100.000). Mientras que su incidencia es similar a la de otras enfermedades consideradas comunes, como la esclerosis múltiple (de origen autoinmune), la prevalencia de la ELA es mucho menor debida a la reducida esperanza de vida desde el momento de inicio de los síntomas: 6-8 casos/100.000 habitantes vs. 80-90 casos/100.000 habitantes en el caso de la esclerosis múltiple.

En este sentido, hay que recordar que la ELA es una patología incurable y de carácter fatal desde el inicio de la enfermedad. La **esperanza de vida** de ronda actualmente los **2-5 años** (una media cercana a 3 años, variable según la publicación consultada) desde el inicio de los síntomas: el 50% fallece en menos de 3 años, un 80% en menos de 5 años, y la mayoría (más del 90%) en menos de 10 años. Así, menos del 20% de los pacientes supera los 5 años tras el diagnóstico (mayor probabilidad entre los casos diagnosticados en pacientes entre 20 y 40 años de edad), y solo un 10% de los pacientes llega a vivir ≥ 10 años después del diagnóstico. En España, la mortalidad anual ajustada por edad de la ELA se sitúa cerca de los 1,5 fallecimientos por cada 100.000 habitantes, cifra muy similar a la de nuevos diagnósticos y que ha ido aumentando paulatinamente desde el año 2.000 (probablemente relacionado con una mejor codificación y conocimiento de la enfermedad).

En vista de lo anterior, además del extraordinario impacto personal, la ELA es una patología que conlleva un **alto impacto socioeconómico**. Las crecientes necesidades de los pacientes obligan a un esfuerzo extraordinario a los cuidadores (generalmente, la propia familia) y al Sistema Nacional de Salud, habida cuenta de que la atención precoz contribuye decisivamente en los propios pacientes (pero también

en sus cuidadores) para prevenir o paliar el deterioro y afrontar el obligado proceso de dependencia.

Como ocurre en otros cuadros neurodegenerativos –por ejemplo, las demencias–, el cuidador principal frecuentemente tiene que dedicar mucho tiempo al paciente, buscando el difícil equilibrio entre un trato afectuoso y la firmeza que requieren ciertas actitudes del paciente (autocompasión o rebeldía), comprensibles por su impotencia funcional. Cuando el cuidador principal es un familiar –lo más frecuente– es muy probable que tenga que reducir su jornada laboral o incluso abandonar su puesto de trabajo. Solo en casos excepcionales es posible o se plantea un cambio de domicilio debido a los problemas de movilidad asociados a la ELA, pero sí es frecuente que se realicen obras de adaptación del hogar para facilitar el desenvolvimiento del paciente y la del cuidador.

En ese contexto, la educación y el soporte económico, sanitario, social y emocional a la familia por parte de los servicios asistenciales públicos y las asociaciones de pacientes son fundamentales en el proceso de atención al pa-

ciente, de gran relevancia para combatir la posible incapacidad de la familia para responder adecuadamente a las demandas y necesidades del paciente. La cuestión económica se sitúa, pues, como una prioridad innegable. Un reciente estudio realizado en un total de 636 pacientes con ELA en Gran Bretaña (Moore *et al.*, 2019) sugería que el coste medio por paciente en un periodo de 3 meses es de unos 2.120 euros (aproximadamente 700 euros mensuales), suponiendo las estancias hospitalarias, en aquellos pacientes que la requirieron, la mayor parte del gasto (hasta el 36% del coste total). Además, los estados de mayor gravedad se asociaban con los mayores costes: el estado más favorable presentaba un coste medio de unos 1.230 euros, mientras que los pacientes más graves requerían un gasto de unos 3.740 euros. En España, el Sistema Nacional de Salud ofrece una cobertura amplia frente a las necesidades que ocasiona la ELA, si bien son cuantiosos los gastos extraordinarios no cubiertos por las ayudas públicas (obras de readaptación del hogar, adquisición de mobiliario, baja laboral del paciente o de sus cuidadores, etc.) y en no pocas ocasiones las ayudas públicas son insuficientes o tardías.

ASPECTOS CLÍNICOS

MANIFESTACIONES

Los primeros síntomas de la enfermedad son **debilidad** y **pérdida de fuerza** localizada en uno o más músculos inervados por el mismo grupo de neuronas, en **alguna de las extremidades o en la región cefálica** (bulbar), y por lo general sin causa aparente (a veces, después de un traumatismo). El paciente puede también notar sensación de rigidez y torpeza de movimientos, que pueden predominar en una de las mitades del cuerpo (forma hemipléjica), pero que raramente tienen una manifestación más generalizada –afectando a las cuatro extremidades– en su inicio.

Los signos y síntomas que con mayor frecuencia causan la consulta inicial de los pacientes son:

- > **Extremidades superiores:** pérdida de fuerza en la mano (dificultad para abrir una pinza de tender la ropa, abrocharse los botones de la camisa, coger objetos, etc.) y, menos frecuentemente, dificultad para levantar pesos o mantener los brazos extendidos.
- > **Extremidades inferiores:** debilidad en el pie, manifestada como la imposibilidad para extender el dedo gordo o atonía general (pie caído), que puede conducir a frecuentes esguinces del tobillo.
- > **Cabeza y cuello:** debilidad de los músculos de la lengua y de la faringe, que provoca **disartria** (alteración en la articulación de las palabras) y **disfonía** (alteración de la calidad de la voz) o **hipofonía**, con dificultad progresiva para pronunciar palabras y/o enlentecimiento del habla. Aunque es menos frecuente en las fases iniciales de la ELA y en pacientes con predominio corticoespinal de la enfermedad, también puede haber dificultades para la deglución (**disfagia**), especialmente de líquidos, lo que puede provocar episodios de tos por atragantamiento; la alteración del proceso deglutivo puede desembocar en desnutrición o deshidratación, y en una falta de seguridad que aumenta el riesgo de aspiración pulmonar, infección respiratoria, neumonía y asfixia.

Solo en un pequeño porcentaje de casos (un 2%) la ELA comienza a manifestarse a través de **síntomas respiratorios**, asociados a debilidad muscular, especialmente del diafragma. La aparición de disnea desencadenada por esfuerzos relativamente pequeños (como subir las escaleras de casa) en una persona habituada a ellos, puede ser el primer síntoma de la enfermedad.

En definitiva, la característica clínica inicial más notable es la asociación en un mismo territorio muscular (en uno o más miotomas adyacentes) de síntomas y signos que reflejan la afectación de las neuronas motoras tanto superiores como inferiores (**Figura 1**). Progresivamente, puede desarrollarse una espasticidad en las extremidades atrofiadas y debilitadas, afectando a la destreza manual y a la marcha. Tras esto, la enfermedad tiende hacia una **parálisis paulatina de toda la musculatura esquelética** en un plazo aproximado de 2 a 5 años. En las fases avanzadas es cuando se afecta la musculatura respiratoria y el deterioro se vuelve más rápido; de hecho, los problemas respiratorios constituyen la principal causa de ingreso hospitalario y de mortalidad en los enfermos con ELA.

Ya que el proceso degenerativo deja indemnes a las restantes poblaciones neuronales, se conservan la funcionalidad del sistema sensorial, los mecanismos reguladores de control y de coordinación de los movimientos, y las funciones intelectuales (algunos pacientes pueden experimentar alteraciones neuropsiquiátricas, más ligadas a las limitaciones funcionales impuestas por la ELA que por su propia etiología). Las neuronas motoras relacionadas con los movimientos oculares y los músculos de los esfínteres tampoco suelen estar alteradas.

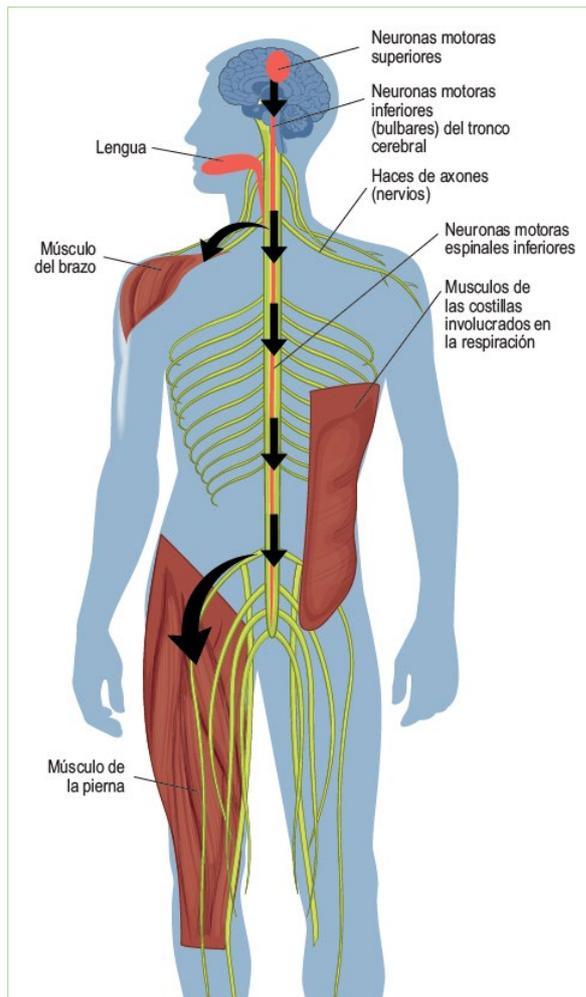


Figura 1. Estructura anatómica del sistema de neuronas motoras y la innervación muscular. Se representan también los principales grupos musculares que se ven afectados por la ELA.

Afectación de la neurona motora inferior

La **debilidad muscular** es el síntoma más relevante de la ELA, consecuencia de la muerte progresiva de motoneuronas. Comienza a percibirse cuando se ha perdido al menos un 50% de la población de neuronas motoras e inicialmente afecta frecuentemente solo a un grupo de músculos, para ir extendiéndose posteriormente hacia otros grupos a medida que progresa la enfermedad. La **atrofia muscular**, relacionada con la debilidad muscular, se debe a la degeneración de las fibras musculares por la denervación.

Otro síntoma típico son las **fasciculaciones**, contracciones espontáneas de un conjunto de fibras musculares inervadas por una misma motoneurona (unidad motora), debidas a alteraciones de la excitabilidad de la membrana de

dicha neurona motora inferior o de su axón. Suelen ser observables a simple vista en brazos, pantorrillas, tórax o abdomen de los pacientes con ELA, especialmente si la capa cutánea de grasa no es abundante. A menudo el paciente no es consciente de ellas y se pueden observar con el músculo en reposo, siendo su frecuencia baja e irregular, repitiéndose a intervalos entre 1-5 s; se diferencian de las fasciculaciones benignas o fisiológicas, en que éstas últimas aparecen en personas sanas, son provocadas casi siempre por un sobre esfuerzo físico, tienen una frecuencia mayor (varias contracciones por segundo) y se repiten con cierta regularidad, desapareciendo al cabo de algunos minutos u horas).

Los **calambres musculares** (contracciones dolorosas involuntarias sostenidas de los músculos, de 30-45 s de duración) representan otro síntoma frecuente de la ELA, pudiendo afectar a cualquier músculo (cuello, mandíbula, manos, brazos, abdomen, muslos). Con el avance de la enfermedad, la reducción o **pérdida de tono muscular** (hipotonía o atonía) y la **arreflexia** o **ausencia de reflejos miotáticos** (por los cuales, en condiciones normales, al estirar un músculo, éste responde con una contracción que se opone al estiramiento) son características de las parálisis periféricas; no obstante, en la ELA suelen mantenerse los reflejos en zonas con debilidad muscular, frecuentemente exaltados (respuestas exageradas ante estímulos pequeños) o patológicos.

Afectación de la neurona motora superior

La pérdida de neuronas motoras corticales produce **torpeza** y **pérdida de destreza**, y no debilidad muscular. Se suele manifestar como una sensación de agarrotamiento que dificulta los movimientos de las extremidades y que es debida a la pérdida del control inhibitorio que ejerce la vía corticoespinal sobre las neuronas motoras inferiores que inervan los músculos antagonistas. La ausencia de relajación de esos músculos conduce a un aumento del tono muscular, provocando **espasticidad**. Es característico *el fenómeno de navaja*, por el cual, al forzar la extensión de la articulación del codo o de la muñeca, se encuentra una resistencia anormal al inicio que luego cede bruscamente; en las ex-

tremidades superiores, predomina en los flexores y, en las inferiores, en los músculos extensores.

Los reflejos musculares profundos, regulados por el arco reflejo miotático a nivel medular, quedan liberados a consecuencia de la pérdida del control por parte de la neurona motora cortical, dando lugar a un estado de **hiperreflexia**; los reflejos patológicos, por los que un pequeño estímulo puede desencadenar varias contracciones repetidas y difundir incluso hacia otros grupos musculares próximos, son polisinápticos y su presencia corrobora la afectación de neurona motora superior. Entre los reflejos patológicos de las extremidades inferiores, el *signo de Babinski* (extensión dorsal del dedo gordo del pie, acompañada de la apertura en abanico de los demás dedos cuando se estimula mecánicamente la planta del pie) es el más conocido y, aunque solo se encuentra en un 50% de pacientes, su presencia es un signo inequívoco de ELA.

Mención aparte merecen los reflejos patológicos en los músculos de la vía aérea superior. En condiciones fisiológicas, la ventilación y la deglución se coordinan de manera que durante la deglución se produce una apnea que es seguida de una espiración para arrastrar hacia el exterior los posibles restos de alimentos no deglutidos. En algunos pacientes con ELA, este patrón está alterado y a la citada apnea puede seguirle una inspiración, lo que aumenta de forma significativa el riesgo de aspiración. Este reflejo debe ser tenido muy en cuenta ya que durante la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) que se utiliza en fases avanzadas de la ELA, el paso del aire puede suponer un estímulo capaz de provocar contracciones de los músculos laríngeos, hasta el punto de que estas alteraciones pueden hacer fracasar la propia VMNI.

Por último, la **labilidad emocional** determina la presencia en el paciente de accesos de risa o de llanto de forma incontrolada, ante mínimos estímulos emocionales o incluso sin una causa aparente. Es un hallazgo frecuente en la ELA cuando hay afectación de la musculatura bulbar e implica la liberación de las vías corticobulbares por lesión de la neurona motora cortical (López-Casero *et al.*, 2018).

FORMAS CLINICAS

El Ministerio de Sanidad, en su “Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud” (MSSSI, 2016), reconoce cuatro **formas clínicas** de ELA según la semiología predominante:

1. **Forma clásica:** asocia hallazgos típicos de neurona motora cortical y medular (primera y segunda neurona motora); suele iniciarse en extremidades superiores y progresar en poco tiempo hacia el resto de la musculatura, incluida la bulbar. Hasta dos tercios de los pacientes con ELA típica presentan la forma espinal de la enfermedad, esto es, un inicio con afectación de las extremidades: existencia de debilidad en músculo focal, de inicio distal o proximal en las extremidades superiores e inferiores.
2. **Esclerosis lateral primaria:** se manifiesta exclusivamente por un síndrome de neurona motora cortical y de sus vías corticoespinal y bulbar; su evolución es algo más benigna que el resto de las formas clínicas, y los afectados presentan mayor esperanza de vida (> 5 años).
3. **Amiotrofia espinal progresiva o atrofia muscular primaria:** se manifiesta por signos de neurona motora medular o inferior, con ausencia de manifestaciones relacionadas con la neurona motora superior; su progresión suele ser más lenta que la forma clásica.
4. **Parálisis bulbar progresiva:** se manifiesta de entrada por un *síndrome bulbar* (disartria, disfonía, disfagia), con signos de neurona motora inferior bulbar (atrofia de la lengua y fasciculaciones linguales) acompañados de labilidad emocional y signos de liberación de la vía corticoespinal en extremidades (hiperreflexia, espasticidad). Con independencia de la forma clínica de la ELA, en torno al 80% de los pacientes acabarán

desarrollando signos y síntomas de afectación bulbar, principalmente disfagia, disartria y alteraciones de la tos⁵.

Otros autores establecen hasta cinco fenotipos de ELA, cuyas principales características se resumen en la **Tabla 1** (adaptada de Nowicka *et al.*, 2019).

Además de lo anterior, todos los pacientes con ELA podrán presentar en su evolución una serie de **cambios cognitivos** de naturaleza variada, desde un leve déficit cognitivo –presente en hasta la mitad de los pacientes– hasta alteraciones neuropsicológicas más graves, como la demencia focal de tipo frontal (manifestada en < 5%). Son independientes del resto de la clínica neurológica típica de ELA, y más comunes –aunque no exclusivos– de fases iniciales de la enfermedad y de pacientes con síntomas bulbares. Se afectan fundamentalmente aquellas funciones neuropsicológicas reguladas mayoritariamente en el lóbulo prefrontal (corteza prefrontal dorsolateral y premotora).

Los **trastornos neuropsicológicos** más comunes en la ELA son: a) la *disfunción ejecutiva*, posiblemente la más frecuente y que determina algún grado de dificultad para formular objetivos y planificarlos, para la secuenciación, la autorregulación, la flexibilidad cognitiva y la resolución de problemas; b) los *trastornos de la atención*, que generalmente incluyen cierta reducción de la velocidad de procesamiento de la información, dificultad para atender a más de una cuestión a la vez, mantener la atención durante una actividad o centrarse en una tarea evitando las interferencias del entorno; y c) los *problemas de memoria*, que suelen aparecer en menor grado y consisten en la dificultad para aprender nueva información y/o para recordar lo ya aprendido.

Tabla 1. Fenotipos de ELA (adaptada de Nowicka *et al.*, 2019).

Fenotipo clínico	Regiones afectadas	Síntomas	Pronóstico
De inicio en las extremidades	Motoneuronas superiores	Espasticidad, debilidad y reflejos tendinosos profundos y rápidos	Supervivencia global de 5-8 años
	Motoneuronas inferiores	Fasciculaciones, atrofia y progresiva debilidad distal ascendente	
De inicio bulbar	Motoneuronas superiores	Disartria espástica, caracterizada por un discurso lento y distorsionado, a menudo nasal	Supervivencia de 2 a 4 años, dependiente del tiempo de afectación respiratoria y límbica
	Motoneurona inferiores	Atrofia de la lengua, debilidad y fasciculaciones acompañadas de disartria flácida, y finalmente disfagia	
Esclerosis lateral primaria	Motoneuronas superiores exclusivamente	Tetraparesia ascendente y espástica con alteraciones del lenguaje en los primeros 3 años; urgencia urinaria	Progresión lenta y supervivencia durante décadas
Atrofia muscular progresiva	Motoneuronas superiores exclusivamente	El subtipo peor caracterizado. Debilidad asimétrica y atrofia, a menudo en las piernas, que progresa a una alteración motora de las 4 extremidades	Supervivencia en torno a los 5 años
ELA asociada al síndrome de demencia del lóbulo frontal o fronto-temporal ⁶	Motoneuronas superiores, inferiores y corteza cerebral	Presentación con demencia frontotemporal concomitante; posterior desarrollo de signos de enfermedad de motoneurona	Supervivencia global inferior a 3 años

⁵ La afectación bulbar impide el cierre firme de la glotis durante la fase compresiva y altera la estabilidad de la vía aérea extratorácica durante la tos, lo que llega a impedir una tos espontánea efectiva. Junto a la ausencia o disminución de reflejo tusígeno, la dificultad para toser y aclarar la garganta eficazmente de forma voluntaria

(por debilidad muscular) limita las posibilidades de despejar los residuos de la faringe, aumentando el riesgo de aspiración e infecciones.

⁶ La definición de ELA esporádica y familiar ha cambiado en los últimos años, debido a lo que se ha dado a llamar el *continuo patológico*

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la ELA es principalmente clínico. Un diagnóstico temprano es crucial para adaptar de forma precoz e individualizada el tratamiento y los cuidados que necesita un paciente. Sin embargo, los síntomas iniciales son muy inespecíficos, lo que da lugar, por un lado, a que el paciente suele tardar en consultar, y por otro, la baja incidencia de la patología hace que muchos profesionales no estén suficientemente familiarizados con la enfermedad y no la tengan en consideración en el diagnóstico (multitud de enfermedades más prevalentes producen síntomas similares a la ELA). Esa falta de información en los profesionales sanitarios a menudo induce a una aproximación diagnóstica errónea que da lugar a derivaciones incorrectas a otras especialidades médicas, pudiendo provocar tratamientos innecesarios e incluso contraproducentes para los pacientes. Casi ningún afectado de ELA es atendido directamente, en primera visita, por un neurólogo.

Al no existir una única prueba específica para diagnosticar la ELA, el neurólogo debe realizar un **diagnóstico diferencial**, que consiste en el estudio de la **historia clínica**, la realización de un **examen clínico** y una serie de pruebas que descarten otras enfermedades. Así, el tiempo medio que transcurre entre la aparición de los primeros síntomas hasta la confirmación del diagnóstico es de 9-14 meses. Algo más rápido puede ser en los casos de ELA familiar, a cuyo diagnóstico se llega cuando otros miembros de la familia padecen la enfermedad; se recomienda hacer un estudio genético en esos casos para dar un consejo genético a las familias. Cuando no hay antecedentes familiares, la aparición de un caso en la familia se entiende como esporádica, y en este sentido, los familiares del paciente no tienen un riesgo mayor que el resto de la población de padecer la enfermedad.

Los principales documentos de consenso en España (Barrera *et al.*, 2017) recomiendan usar la

versión validada en castellano de la **escala revisada de valoración funcional de la ELA** (*Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating*) (Salas *et al.*, 2008) tanto en la valoración de la sintomatología para el diagnóstico como en la medición de la progresión en las sucesivas revisiones. Evalúa la discapacidad del paciente por áreas, se administra de forma rápida y se caracteriza por ser sencilla, facilitando la comprensión por pacientes y sus familiares o cuidadores; consta de 12 preguntas agrupadas en 4 dimensiones con relación a las actividades de la vida diaria: función motora gruesa, función motora fina, función bulbar y función respiratoria.

Los criterios diagnósticos de ELA vigentes (*criterios de Arlie*) añaden a los clínicos un apoyo diagnóstico basado en el **estudio neurofisiológico** del paciente, fundamentalmente mediante la realización de un electromiograma (técnica que registra la actividad eléctrica de las fibras musculares) para detectar la afectación de las neuronas motoras. También se utilizan pruebas complementarias de sangre u orina y/o resonancia magnética nuclear (RMN), estas últimas con el objetivo de descartar otras enfermedades (Lenglet *et al.*, 2017). Por ejemplo, las RMN generalmente son normales en las personas con ELA, pero pueden revelar otros problemas que podrían estar causando los síntomas, como un tumor en la médula espinal, una hernia discal que comprime la médula, siringomielia o espondilosis cervical.

Igualmente, desde el inicio, el manejo adecuado de los problemas respiratorios requiere un diagnóstico de los mismos mediante una valoración clínica y funcional de los “problemas diana” en un servicio hospitalario especializado y capacitado: alteraciones de la musculatura bulbar, alteraciones de la tos y alteración de la ventilación.

entre la ELA y la DFT, en línea con la aparición de mutaciones en genes, como *C9orf72*, que aparecen tanto en casos de ELA como DFT indistintamente, así como en pacientes con diagnóstico de ELA y DFT a la vez. Actualmente se considera ELA familiar aquél paciente que conoce algún caso de ELA o de DFT (antes no se consideraba esta patología) en su familia, relacionado en 1º o 2º grado.

TRATAMIENTO

Por el momento, **no se dispone de un tratamiento curativo** para la ELA, y dado su carácter progresivo e irreversible, el manejo terapéutico se centra en el control de los síntomas, en prevenir complicaciones innecesarias y en la mejora de la calidad de vida de pacientes (y cuidadores). El abordaje debe ser **individualizado e integral** y comenzar desde el momento mismo de la comunicación del diagnóstico al paciente y a sus familiares.

Para alcanzar resultados óptimos, en el cuidado del paciente deben participar **equipos multidisciplinares** de profesionales de la salud, como médicos (neurólogos, neumólogos y gastroenterólogos), farmacéuticos, fisioterapeutas, te-

rapeutas ocupacionales y logopedas, nutricionistas, trabajadores sociales, psicólogos clínicos y enfermeros de atención domiciliar y cuidados paliativos. El objetivo último debe ser **mantener a los pacientes con la mayor movilidad, comodidad e independencia posibles y durante el mayor tiempo posible**. También se pretende prevenir o paliar los efectos psicológicos demoleedores que la enfermedad provoca sobre el estado de ánimo de los pacientes, quienes observarán con plena consciencia cómo se anula progresivamente su autonomía motora, su capacidad de comunicación oral, la deglución de alimentos y bebidas, e incluso la respiración, mientras mantienen mayoritariamente intactos los sentidos y el intelecto.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La falta de un **tratamiento etiológico** auténticamente eficaz frente a la ELA, como ocurre en otras patologías neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, queda tristemente comprobado al considerar la gravedad de su pronóstico. Durante las últimas décadas, un amplio número de fármacos experimentales demostraron prometedores resultados preclínicos para retrasar la progresión de la enfermedad en modelos animales, pero fracasaron a la hora de su evaluación en humanos o están aún transitando por ensayos de fases 1 a 3.

El único fármaco disponible en España para el tratamiento de la ELA tras su autorización en 1997 por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios es el **riluzol** (Figura 2), el único que ha demostrado un efecto positivo –moderado– en la desaceleración del progreso de la enfermedad y en la prolongación de la vida (en torno a una media de 3 meses) o el tiempo hasta la instauración de ventilación mecánica. Sin embargo, no hay evidencias de que el riluzol tenga un efecto favorable sobre la función o los síntomas motores, la función pulmonar, las fasciculaciones o la fuerza muscular.

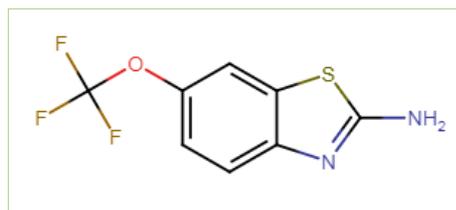


Figura 2. Estructura química del riluzol.

De administración oral, se encuentra comercializado en nuestro país en forma de comprimidos (Rilutek® –la primera marca aprobada por la EMA– y EFG) y en forma de suspensión oral (Teglutik®), especialmente indicada esta última en pacientes cuya capacidad de deglución está comprometida. La dispensación y uso de todos los medicamentos con riluzol se producen en el ámbito hospitalario. La dosis diaria recomendada para adultos o pacientes de edad avanzada es de 50 mg cada 12 horas; el empleo de dosis mayores no parece incrementar significativamente el beneficio terapéutico.

Si bien no se conoce exactamente el mecanismo de acción del fármaco, se ha propuesto que el riluzol actúa a nivel del sistema neurológico, principalmente y según la dosis, evitando la excesiva activación de las neuronas motoras por el efecto aumentado del glutamato (es un anta-

gonista de los receptores de glutamato), provocando además la inactivación de los canales de Na⁺ dependientes de voltaje. Su acción centrada en la hiperactividad glutamatérgica en las neuronas motoras confirma el planteamiento de que éste es uno de los mecanismos de estrés que contribuyen a la apoptosis neuronal en la ELA, junto a la alteración de la homeostasis del Ca²⁺ en su interior. A bajas concentraciones (< 1-10 µM), los efectos más prominentes de riluzol a nivel neuronal son la bajada de frecuencias de disparo repetitivo y la supresión de corriente de Na⁺ persistente; otros efectos incluyen la reducción de la liberación de neurotransmisores (a concentración de 1-20 µM) y la inhibición de los canales de Ca²⁺ dependientes de voltaje (10-40 µM).

Habida cuenta de que la supervivencia neuronal y la producción de factores neurotróficos a menudo depende de las interacciones sinápticas dependientes de la actividad entre neuronas presinápticas y sus dianas postsinápticas (tanto de otras neuronas como del músculo), la investigación en mayor profundidad de los efectos del riluzol sobre el disparo neuronal, la regulación de la liberación de transmisores sinápticos y la producción de otros factores neurotróficos se plantea como una interesante vía de investigación.

La última revisión de la Cochrane al respecto de la evidencia disponible sobre riluzol (Miller *et al.*, 2012) examinó los 4 ensayos clínicos controlados realizados, que incluyeron un total de 1.477 pacientes, de los cuales 974 habían recibido el fármaco. En la evaluación de la supervivencia sin necesidad de traqueotomía como variable de eficacia, los resultados agrupados revelan que el tratamiento con 100 mg/día de riluzol produjo beneficios significativos en un grupo homogéneo de pacientes en los dos primeros estudios, con una reducción del riesgo del 20% (tasa de riesgo o HR= 0,80; IC_{95%} 0,64 a 0,99; p= 0,042) en comparación con placebo, y sin hallarse muestras de heterogeneidad (p= 0,33). Cuando se agregó el tercer ensayo (que incluyó pacientes de mayor edad y más gravemente afectados), el efecto global del tratamiento siguió siendo mostrando beneficio, aunque más reducido (HR= 0,84; IC_{95%} 0,69 a 0,99; p= 0,046), pero se observaron pruebas de heterogeneidad. En términos clínicos, esto representa una mejora del 9% en la probabilidad de

sobrevivir un año con el tratamiento con riluzol (58% vs. 49% en el grupo placebo) y un incremento de la supervivencia media de 3 meses (11,8 vs. 14,8 con placebo).

Se estima que el NNT (número de pacientes que deben ser tratados) para retrasar una muerte 12 meses es de 11, lo que sugiere una eficacia muy modesta. Además, tiene poco efecto cuando se administra en las fases más avanzadas de la enfermedad y no está claro durante cuánto tiempo debe administrarse el tratamiento. En cualquier caso, se asume que el tratamiento debe instaurarse tan pronto como se diagnostique la ELA.

En términos de seguridad, el riluzol no parece ser especialmente tóxico, siendo raros los efectos adversos graves. No obstante, con una frecuencia superior al 10% pueden aparecer: astenia o fatiga (26% vs. 13% con placebo), náuseas y elevación de los niveles de transaminasas hepáticas (que ocurre habitualmente a partir de los 3 meses de tratamiento, pero suele ser transitoria y disminuir paulatinamente sin necesidad de suspender el tratamiento en la mayoría de los casos). Con menor frecuencia (1-10%) pueden aparecer: diarrea, dolor abdominal, vómitos, cefalea, mareos, parestesia, somnolencia y dolor.

Por otro lado, también merece una mención aquí la **edaravona** (Radicava®), un fármaco de administración intravenosa aún no aprobado en Europa por la EMA, pero que fue autorizado para el tratamiento de la ELA en 2015 en Japón y en 2017 por la FDA en EE.UU. Previamente se había autorizado su uso en el mercado asiático para el tratamiento de las consecuencias a largo plazo derivadas del ictus.

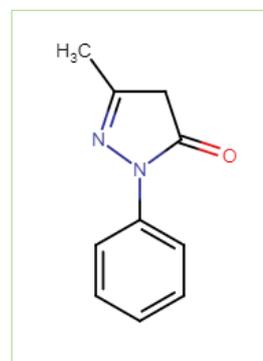


Figura 3. Estructura química de edaravona.

Se trata de un fármaco antioxidante (Figura 3) que actúa disminuyendo el estrés oxidativo y que ha sido evaluado en un ensayo clínico en fase 2 y 3 estudios en fase 3. El estudio que condujo a su autorización fue el último de ellos, que incluyó a 137 pacientes con ELA de un total de 31 hospitales japoneses con edades comprendidas entre 21 y 75 años. Basado en los resultados de un ensayo previo, los criterios de inclusión en este estudio fueron muy estrictos, excluyéndose aquellos pacientes con formas extremas de la enfermedad, con alteración de la función respiratoria o con tiempos de evolución de más de 2 años. Los pacientes fueron tratados por vía intravenosa con edaravona 60 mg/día durante 6 ciclos. El análisis de los resultados evidenció que aquellos pacientes tratados con el fármaco presentaban un menor deterioro a nivel de la escala funcional ALSFRS-R (el cambio medio en la puntuación fue de $-5,01 \pm 0,64$ puntos vs. $-7,50 \pm 0,66$ puntos con placebo; $p=0,001$) y mejores puntuaciones en el cuestionario de calidad de vida ALSAQ-40 en comparación con placebo.

No obstante, los ensayos con edaravona presentan ciertas limitaciones: a) se realizaron en población japonesa⁷ y con criterios de inclusión muy restrictivos, demostrando su eficacia solo en pacientes con corta evolución de enfermedad y menor gravedad de la misma; b) en el último de los estudios analizados, los resultados fueron siempre en contexto de uso concomitante de riluzol; y c) el efecto descrito sobre la progresión de la enfermedad en el estudio analizado es de solo 2 puntos sobre una escala funcional –la ALSFRS-R– de 48 puntos (eficacia muy modesta), a 6 meses de seguimiento y sin presentar datos sobre el seguimiento a largo plazo, por lo que no se aportan datos sobre el efecto en la supervivencia ni sobre otros biomarcadores.

Además, conviene subrayar que los estudios exploratorios previos no evidenciaron ningún efecto beneficioso en fases moderadas o avanzadas de la enfermedad o en pacientes con afectación de la función respiratoria. En relación al

perfil toxicológico, la administración de edaravona no está exenta de efectos adversos; los más severos descritos son reacciones cutáneas (hematomas) y alteración de la marcha.

Tratamientos sintomáticos

El manejo de los síntomas de la ELA se ha revelado como fundamental para preservar durante el mayor tiempo posible la funcionalidad cotidiana del paciente. Se suelen emplear fármacos que son prescritos por su indicación habitual, pues salvo excepciones, no hay estudios específicos para su uso en ELA. El manejo de los síntomas principales se resume a continuación (López-Casero *et al.*, 2019).

Sialorrea

El exceso de salivación en los enfermos de ELA es debido al deficiente cierre de los labios, falta de control postural de la cabeza y pérdida de la capacidad de deglución, así como al cierre defectuoso del velo faríngeo y a alteraciones del sistema vegetativo. Este signo, que resulta muy molesto para los pacientes, puede facilitar el desarrollo de estomatitis o de infecciones fúngicas en la boca. Se suele manejar con fármacos anticolinérgicos y, sobre todo, con el antidepresivo tricíclico amitriptilina, si bien no se dispone de estudios específicos al respecto. Normalmente se inicia con dosis nocturnas bajas y se irá subiendo a 10-25 mg/8 h, aunque pueden requerirse dosis superiores (hasta 50 mg/8 h).

Una alternativa a la amitriptilina es el uso de un anticolinérgico puro, como la atropina en gotas al 0,5-1% de administración sublingual (3-4 veces al día, debido a la corta duración de su acción), especialmente recomendado cuando aparece concomitantemente sequedad de boca. En España no se dispone de presentaciones comerciales adecuadas a esa concentración, pero pueden prepararse las soluciones mediante formulación magistral. Cuando estos tratamientos pierden eficacia o son insuficientes, se recomienda el uso de toxina botulínica mediante infiltración en las glándulas salivares: los resultados son, en general, satisfactorios,

⁷ Los estudios epidemiológicos señalan la existencia de diferencias significativas en la incidencia de la ELA en poblaciones de ascendencia asiática frente a aquellas europeas/norteamericanas.

con una duración máxima de 4-6 meses y, en general, las inyecciones son bien toleradas.

Si la farmacoterapia se vuelve ineficaz, se recurre a la **radioterapia** de las glándulas salivares, que ha demostrado resultados muy satisfactorios. La cirugía no está indicada debido a efectos secundarios como la producción excesiva de moco denso.

Dificultad en la expectoración

En general, los pacientes con insuficiencia respiratoria o bulbar suelen presentar dificultades para llevar a cabo una limpieza adecuada del árbol respiratorio, o sea, falla la expectoración, lo cual provoca la acumulación de moco, siendo un factor pronóstico negativo sobre todo en pacientes con ELA sometidos a ventilación mecánica no invasiva. Aunque se ha sugerido el empleo de fármacos mucolíticos como la **guaifenesina** o la **N-acetilcisteína** (ésta en dosis de 200-400 mg/8 h), o broncodilatadores como el **bromuro de ipratropio** o la **teofilina**, lo cierto es que no se dispone de estudios clínicos específicos en pacientes con ELA y su eficacia parece limitada. Los mucolíticos solo se recomiendan cuando el paciente es capaz de toser adecuadamente. También se considera beneficioso el uso de dispositivos insufladores/exsufladores – particularmente en pacientes con ELA afectados por neumonía– y los humidificadores ambientales.

Dolor y calambres

En fases avanzadas de la enfermedad, un elevado porcentaje de los pacientes (entre 50-70%) puede experimentar dolor provocado por calambres, contracturas musculares, atrofia muscular o espasticidad que aparece generalmente antes de dormir, pero cuyas características, origen, localización e intensidad varían ampliamente. En su abordaje, se recomienda el escalado de la OMS, comenzando por **AINES** y analgésicos menores hasta concluir con los opiáceos.

Para minimizar el impacto de los calambres (también de las fasciculaciones, aunque éstas son muchas veces imperceptibles y mejor toleradas) se recomienda realizar estiramientos, así como masajes, mantener el músculo afectado caliente y estirarlo hasta que el dolor se alivie. Si se hace necesario introducir fármacos,

y aunque no hay grandes evidencias que respalden su uso, la guía NICE recomienda el **sulfato de quinina** como primera elección; si no fuera efectivo o bien tolerado, se debería pasar a una segunda línea de baclofeno, o bien una tercera con tizanidina, gabapentina o dantroleno.

Espasticidad

Aunque la fisioterapia es, sin lugar a dudas, el mejor tratamiento para combatir la espasticidad que sufren los pacientes con ELA, comúnmente se recurre a otras intervenciones, tales como hidroterapia, calor, frío, ultrasonidos o electro-estimulación. Cuando éstas no son efectivas, suele recurrirse a los mismos fármacos comentados para los calambres, siendo de referencia el **baclofeno**; por lo general, se administra por vía oral a dosis crecientes (a partir de 5 mg/8 h), pero su eficacia parece mayor –en términos de control de dolor y de mejora de la calidad de vida– en administración intratecal. El tratamiento farmacológico deberá hacerse de forma progresiva, pudiéndose emplear, alternativamente a baclofeno, la tizanidina (6-24 mg/día), gabapentina (900-2.400 mg/día), memantina (10-60 mg/día), dantroleno (25-100 mg/día), tetrazepam (100-200 mg/día) o diazepam (10-30 mg/día); ninguno de ellos ha sido investigado específicamente en ELA.

Labilidad emocional y otros trastornos mentales

La presencia de episodios de risa y/o llanto incongruentes puede llegar a afectar a más de la mitad de los pacientes con ELA, incluso en ausencia de síntomas motores. Si fuera necesario tratar estos signos, hay datos clínicos que demuestran la eficacia del tratamiento con anti-depresivos tricíclicos (amitriptilina en dosis de 50-75 mg/día) y con inhibidores de la recaptación de serotonina (citalopram, fluvoxamina). Pero, sobre todo, cabe destacar que, en base a dos ensayos clínicos, la FDA autorizó el uso de **dextrometorfano/quinidina** (20/10 mg), aunque no está comercializado en Europa; en España puede elaborarse como fórmula magistral en farmacia hospitalaria.

Por otra parte, dado el carácter progresivo y el pronóstico de la ELA, es previsible que en algún momento de la evolución aparezca sintomato-

logía de depresión o ansiedad, no solo en pacientes sino también en los propios cuidadores o familiares. Para el tratamiento de la depresión se utilizará **amitriptilina**, los inhibidores de la recaptación de serotonina (**ISRS**: fluoxetina, paroxetina, escitalopram, citalopram) o **mirtazapina** a las dosis habituales, ajustando el fármaco y su pauta posológica de forma individualizada⁸ según el deterioro cognitivo, edad u otras patologías del paciente. En el caso de que el síntoma predominante sea la ansiedad, que suele ocurrir durante las fases de diagnóstico y en la fase terminal, se tratará con **benzodiazepinas** como lorazepam sublingual o diazepam.

Insomnio y fatiga

El insomnio –originado por diferentes causas (depresión, calambres/dolor, etc.)– suele ser frecuente (30-50%) en los pacientes con ELA, especialmente durante la última fase de la enfermedad, y puede generar un considerable malestar, empeorando el cansancio y la debilidad. Como tratamiento sintomático en pacientes con ELA, se han obtenido buenas respuestas con **amitriptilina**, **mirtazapina** o **zolpidem**. Asimismo, para el tratamiento de la fatiga se obtiene una respuesta favorable con el uso de **modafilino**.

Alteraciones del tracto gastrointestinal

La inmovilidad y el tratamiento farmacológico de otros síntomas de la ELA (con opiáceos, amitriptilina, etc.) son factores que pueden hacer que los pacientes sufran estreñimiento. Así, se recomiendan medidas dietéticas (aumentar la ingesta de líquidos y fibra) pero, en las fases

más avanzadas, puede ser necesario el uso de **laxantes estimulantes del peristaltismo** (senósidos, bisacodilo), **osmóticos** (lactulosa, lactitol) o **de acción local** (supositorios de glicerina, enemas, etc.).

De igual modo, es posible la aparición de cuadros de reflujo gastroesofágico (ERGE) –por afectación del músculo diafragmático a nivel del esfínter esofágico inferior– que pueden provocar, además de las molestias asociadas, la aparición de disnea nocturna o dar lugar a una aspiración pulmonar del contenido gástrico, especialmente peligrosa. El tratamiento incluye medidas posturales, **fármacos procinéticos** (como metoclopramida) y **antisecretores gástricos** (omeprazol y similares).

Trombosis venosa profunda

Los pacientes con ELA presentan mayor riesgo de TVP, relacionado con un mayor grado de inmovilidad y problemas respiratorios (independiente de la edad del paciente), con una incidencia anual que alcanza casi el 3%. Si bien de modo profiláctico se recomiendan medidas no farmacológicas, como la elevación de las piernas o el uso de medias compresivas, si aparece TVP se debe recurrir a la farmacoterapia, concretamente al uso de **anticoagulantes orales**; no hay estudios sobre la anticoagulación profiláctica en estos pacientes, por lo que no está recomendada.

TERAPIA NO FARMACOLÓGICA

Es importante tener en cuenta que, en tanto que es una enfermedad rara, los pacientes con ELA y sus cuidadores experimentan una sensación de aislamiento e incompreensión, que se une a la sensación de soledad y de exclusión social, cultural y económica, por el hecho de ser una enfermedad grave, degenerativa e invalidante. Como ya se ha sugerido, la pérdida del

control de los movimientos voluntarios conduce a una progresiva dependencia de los pacientes por sus cuidadores, paralelo a la aparición de sentimientos de inutilidad, frustración y amargura por ser una carga para sus seres más queridos. Desgraciadamente, no todos los entornos familiares y sociales responden bien

⁸ Debe valorarse si alguno de los efectos puede resultar útil en el control de otros signos y síntomas de la ELA, como, por ejemplo, el control de la sialorrea por el efecto anticolinérgico de la amitripti-

lina. Mirtazapina suele ser el mejor tolerado en las fases más avanzadas de la ELA, mientras que los ISRS serán el tratamiento de elección en pacientes ancianos o con alteraciones cognitivas.

ante el enorme esfuerzo económico, físico y emocional que supone la ELA.

Las notables modificaciones en la vida del paciente con ELA, de su familia y entorno social requieren indispensablemente de una serie de **cuidados generales** en la asistencia sanitaria rehabilitadora, que incluirá disciplinas como la fisioterapia, logopedia, psicología o la terapia respiratoria, fundamentales para retrasar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida. El abordaje será progresivo, adaptados a la evolución de la enfermedad y orientado a los objetivos concretos. La *Guía para el manejo clínico de la ELA*, publicada por la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (Andersen *et al.*, 2012) orienta hacia una serie de recomendaciones que se recogen a continuación.

✓ Apoyo respiratorio

Las complicaciones respiratorias, debidas a la afectación del diafragma (disnea y ortopnea), bulbar (infecciones por aspiración), o a la debilidad de los músculos espiratorios (menor efectividad de la tos, conducente a disnea e infecciones repetidas), representan la causa más frecuente de morbilidad en los pacientes con ELA. Resulta fundamental, por tanto, su diagnóstico precoz, que permita un tratamiento eficaz temprano, ya que la evolución de los procedimientos y ayudas para conseguir una tos efectiva y una ventilación alveolar adecuada han logrado mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes, disminuyendo el número de hospitalizaciones. Los pacientes se ven muy beneficiados de la realización de ejercicios de **fisioterapia respiratoria**, recomendándose el uso de un aspirador portátil y de aerosoles en el domicilio a medida que la enfermedad avanza.

La **ventilación mecánica no invasiva** (VMNI) es uno de los procedimientos fundamentales en el manejo de los pacientes con ELA. Sin necesidad de acceder a la tráquea, mejora la ventilación alveolar y, con ello, los síntomas respiratorios, los trastornos del sueño y la supervivencia. En primera instancia, se recurre a la VMNI nocturna cuando el paciente es incapaz de dormir, si se produce hipoxemia nocturna excesiva o si los signos y síntomas de hipoventilación afectan

tan significativamente al bienestar del paciente. En general, se recomienda a partir de una presión alveolar de CO₂ > 45 mmHg acompañada de alteraciones clínicas o si supera los 50 mmHg con o sin manifestaciones clínicas. A medida que la debilidad muscular progresa, se prescribirá también de manera diurna para el alivio de la disnea.

La **ventilación mecánica invasiva** (VMI) –la traqueotomía– se utiliza cuando la VMNI no es eficaz o factible, y su importancia es tal que puede prolongar significativamente la supervivencia de los pacientes con ELA, en ocasiones durante varios años. Como contrapartida, tiene un elevado impacto emocional y social para pacientes y cuidadores, siendo la preocupación inicial la pérdida del habla (en algunos casos, es posible hablar cuando se tapa la cánula y el paciente está desconectado del respirador). Algunos autores apuntan a que más de la mitad (56%) de los pacientes con distrés respiratorio no reciben una adecuada asistencia respiratoria, un 73% no reciben fisioterapia respiratoria y únicamente uno de cada cinco (22%) pacientes tiene oxígeno en su domicilio; la traqueotomía se practica a un 8% de los pacientes con ELA (Mora *et al.*, 2008).

✓ Disfagia y soporte nutricional

El estado nutricional, cuantificado generalmente mediante la evolución del peso corporal, es uno de los principales factores de predicción de la evolución de la enfermedad y de supervivencia del paciente: una pérdida de peso > 5% en 1 mes, > 10% en 6 meses o un IMC < 19 serán indicativos de déficit nutricional. Los problemas relacionados con la pérdida de peso, la debilidad muscular resultante y las alteraciones nutricionales (que pueden incluso alterar la respuesta inmunitaria, con mayor propensión a sufrir infecciones) se relacionan fundamentalmente con la disfagia, aunque en ocasiones también pueden ocurrir en su ausencia. Debe hacerse una valoración nutricional periódica por un nutricionista, aún en ausencia aparente de síntomas; algunos estudios sugieren que el aporte de una dieta hipercalórica favorece a los pacientes.

Para paliar las consecuencias de la disfagia se recomienda adoptar, de forma precoz y progresivamente, medidas como: evitar alimentos que

puedan provocar atragantamientos, fragmentar las comidas, cambiar la consistencia de los alimentos (por ejemplo, dieta triturada) o emplear alimentos de fácil masticación y deglución. La nutrición enteral mediante **gastrostomía percutánea** se considerará si las medidas anteriores se vuelven ineficaces, sin que ello suponga el abandono total de la ingesta por vía oral, y antes de que los problemas de malnutrición o insuficiencia respiratoria incrementen el riesgo del procedimiento; será de vital importancia realizar desinfecciones diarias (con clorhexidina) del estroma y de la sonda, que deberán sustituirse periódicamente en función del deterioro que presenten. Se estima que más del 70% de pacientes con disfagia no reciben asistencia o información nutricional y el 60% de pacientes con disfagia grave no tiene gastrostomía.

✓ **Fisioterapia**

Es un pilar clave en el tratamiento individualizado del paciente con ELA, que debe incluirse en su plan de cuidados desde el diagnóstico para corregir las posibles alteraciones de la postura, prevenir el dolor y disminuir la rigidez muscular; permite mantener la independencia funcional, especialmente para prevenir las caídas, y facilitar la marcha mediante determinadas ayudas técnicas. El ejercicio físico debe incluir inicialmente ejercicios como natación o caminar, para trabajar posteriormente – cuando estas actividades ya no se puedan realizar – un programa de ejercicios de movimiento de articulaciones, reducción de la rigidez y estiramientos. Es importante dotar a los cuidadores de formación específica para realizar los movimientos a los pacientes, sobre todo aquellos para aliviar síntomas como los calambres y la espasticidad.

La colaboración de la fisioterapia es esencial, dado que los pacientes con ELA suelen presentar una baja tolerancia al ejercicio físico, fatigándose rápidamente. Por ello, estos ejercicios deben tener una breve duración (30-45 minutos), pero pueden repetirse varias veces a lo largo del día (normalmente se dividen en 2 o 3 sesiones diarias). Aun siendo de vital importancia, casi la mitad de los pacientes no reciben ninguna forma de fisioterapia y los que la reciben es por un tiempo limitado, mayoritariamente menos de 3 meses (Mora *et al.*, 2008).

✓ **Logopedia**

La intervención de un logopeda, como especialista del habla, la deglución y la comunicación, busca potenciar los músculos orofaciales, de articulación y respiratorios para favorecer el entendimiento y mejorar la capacidad de comunicación, pues la mayoría de los pacientes –sobre todo con ELA de tipo bulbar– presentan hipofonía o disartria (ésta última es una de las limitaciones que más frustración genera), que se empiezan a manifestar con el uso de frases cortas y lentas, pausas inapropiadas, voz más grave, menor volumen, etc. Los ejercicios logopédicos también deben ser regulares y moderados, a fin de evitar la fatiga, y preferiblemente implicarán al cuidador directo, para que emplee estrategias en la conversación con el paciente, que se han revelado eficaces, tales como: confirmar las preguntas y las respuestas dadas, ofrecer pistas del tema sobre el que quiere expresarse, mantener una actitud de humor ante los malentendidos que pudieran generarse, etc.

Para facilitar la comunicación se dispone de un amplio abanico de ayudas técnicas, que van desde una simple pizarra plástica hasta amplificadores de voz, para los casos de hipofonía severa, avisadores acústicos, o incluso dispositivos con tecnología avanzada activados con la mirada o con pulsador. Pero se estima que 3 de cada 4 pacientes no recibe logopedia (la mayoría –73%– de los que sí la recibían, lo hacían en centros privados) y, entre los pacientes con disartria severa, esa misma proporción no disponían de comunicador informático, electrónico o manual.

✓ **Otros cuidados**

Cerca de la mitad de los pacientes con ELA pueden experimentar algún tipo de alteración cognitiva y/o del comportamiento, que debuta incluso antes que los síntomas motores, lo que tiende a empeorar el pronóstico. Además, los pacientes con ELA y sus cuidadores presentan altos niveles de estrés y otra sintomatología afectiva (ansiedad, depresión, etc.) asociados a la enfermedad. En general, pacientes y familias precisan, sobre todo al inicio de la enfermedad, apoyo psicológico y soporte emocional, orientación y apoyo, con el fin de reducir los estados de ánimo adversos y favorecer la adaptación personal y social. Sin embargo, se calcula que

solo 1 de cada 4 recibe **psicoterapia** profesional sistemática.

Por último, la **terapia ocupacional** juega también una función importante en la instrucción del paciente y sus cuidadores en lo relativo a facilitar el cumplimiento adecuado de las actividades cotidianas con la máxima autonomía posible. Frente a la pérdida de habilidad, en especial para manejar pequeños objetos (sostener un lápiz para escribir, coger los cubiertos para comer, asir un picaporte para abrir una puerta, etc.), existe un amplio catálogo de dispositivos y ayudas técnicas. Por ejemplo,

cuando el deterioro motor avanza, conviene adaptar la ropa y el calzado con cierres fáciles (por ejemplo, con velcro), usar cinturones elásticos y otros dispositivos similares para facilitar los actos de vestirse y desvestirse. Los terapeutas ocupacionales también pueden sugerir dispositivos como rampas, aparato ortopédico, caminadores y sillas de ruedas que ayuden a las personas a conservar la energía y permanecer móviles.

INVESTIGACIÓN: AVANCES Y RETOS

En primer lugar, se debe subrayar que la investigación en cualquier enfermedad neurodegenerativa y de baja frecuencia posee sus peculiaridades, algunas de las cuales hacen que sea complejo su abordaje. Si bien la ELA comparte características –en cuanto a las vías moleculares de degeneración de las neuronas motoras– con otras enfermedades más “comunes” (como Alzheimer y Parkinson), su baja prevalencia limita el interés social que pueda atraer (relacionado con el potencial económico de los resultados de la investigación) y el acceso a un número de muestras suficiente para el desarrollo de estudios clínicos o traslacionales, tanto a nivel nacional como internacional. Ello dificulta la puesta en marcha de proyectos de investigación con suficiente potencial o solidez científica en comparación con enfermedades más comunes.

En cualquier caso, afortunadamente, existe una investigación activa de la ELA, sus causas y posibles tratamientos, en la que los pacientes participan activamente a través de ensayos clínicos. Multitud de grupos de investigación en los países desarrollados, así como en países emergentes como China o India, están dedicando sus esfuerzos a desgranar la problemática de esta patología. Además, se ha desarrollado una extensa colaboración internacional respecto al desarrollo de fármacos (los ensayos clínicos deben, inevitablemente, ser multicéntricos e

internacionales) y en cuanto al hallazgo de las causas de la enfermedad, como el proyecto MinE (<https://www.projectmine.com/es/>) en el que se intentan hallar causas genéticas relacionadas con la ELA esporádica secuenciando el genoma completo de 15.000 pacientes y 7.500 controles procedentes de 17 países situados en 4 continentes (incluido España, con la participación coordinada de varios hospitales a través del Hospital Carlos III de Madrid).

En los últimos años se han investigado más de 60 moléculas como posible farmacoterapia para la ELA; pero, a pesar de los esfuerzos llevados a cabo, la mayoría han resultado clínicamente ineficaces (Petrov *et al.*, 2017) y no hay aval científico que justifique la utilidad de los siguientes fármacos o sustancias: vitamina E, testosterona, antioxidantes como la coenzima Q10 o el *Ginkgo biloba*, inmunoglobulinas, ciclosporina, interferones, glatirámero, factores neurotróficos (como el factor neurotrófico derivado del cerebro o BDNF), ceftriaxona, gabapentina, minociclina, sales de litio, topiramato, oxandrolona, pentoxifilina, celecoxib, indinavir, etc. Recientemente se ha publicado un interesante artículo, de recomendable lectura, que revisa toda la investigación clínica desarrollada hasta ahora en torno a la ELA (Wobst *et al.*, 2020).

A fecha de hoy, dos de las opciones evaluadas (masitinib oral y edaravona) parecen las más

cercanas a confirmar su beneficio para pacientes con ELA. Habiéndose ya comentado la situación de **edaravona intravenosa** (autorizada fuera de Europa), se debe destacar que en estos momentos se encuentra en marcha la investigación clínica en población europea con una **formulación oral** de dicho fármaco (Treeway TW001), la cual ha completado con éxito un estudio de fase 1, pero de la que aún no se dispone de resultados confirmatorios de seguridad y eficacia.

Por otra parte, aún en línea de investigación y no autorizado en ningún país⁹, el **masitinib** es un inhibidor de tirosina cinasas (**Figura 4**) administrado por vía oral que se dirige a los mastocitos y macrófagos, células importantes para la inmunidad, a través de la inhibición de un número limitado de cinasas. El mecanismo de acción propuesto del masitinib en la ELA se basa en la inhibición de la proteína CSF1R, proporcionando un efecto neuroprotector y ralentizando la neurodegeneración.

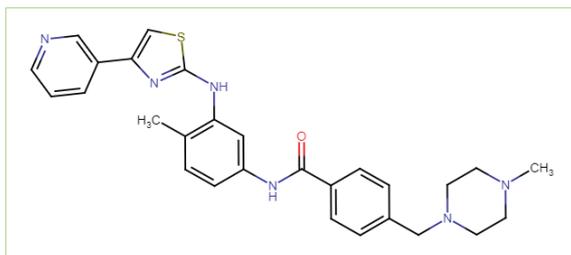


Figura 4. Estructura química de masitinib.

Se realizó un estudio de fase 2 internacional, multicéntrico, doble ciego y con placebo en el que 382 pacientes que se encontraban en tratamiento con riluzol fueron asignados de manera aleatoria a recibir masitinib en dosis de 3 mg/kg/día, 4,5 mg/kg/día o placebo durante 48 semanas; el ensayo reclutó a una población de pacientes más amplia (menos restrictiva) y representativa en comparación con el estudio en que edaravona demostró beneficios. El objetivo principal era conseguir un descenso en la progresión de la escala funcional ALSFRS-R.

Los datos analizados han indicado que los pacientes que recibieron la dosis de 4,5 mg tuvieron una caída menor en la escala funcional en comparación con placebo, además de una menor caída en otros objetivos como las escalas de calidad de vida y de función respiratoria. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre el grupo tratado con 3 mg/kg/día y el placebo (Fundación Luzón, 2017).

Recientemente se han divulgado resultados (Mora *et al.*, 2020) para los análisis de los datos de este mismo ensayo tras la transición cegada a una fase 2/3, con un diseño prospectivamente definido en dos niveles basados en la progresión en la puntuación de ALSFRS-R desde el inicio de la enfermedad al estado basal. Tal abordaje permitió seleccionar una cohorte primaria de eficacia más homogénea (N= 99): aquellos pacientes que, tratados con la dosis más alta de masitinib, progresan de forma normal (cambio menor de 1,1 puntos/mes en la escala ALSFRS-R). En ese subgrupo, masitinib demostró un beneficio significativo sobre placebo (N= 102), con una diferencia en la variación de ALSFRS-R de 3,4 puntos (IC_{95%} 0,65-6,13; p= 0,016), lo que se corresponde con una reducción de un 27% en la tasa de deterioro funcional. Todos los análisis de sensibilidad fueron consistentes y las variables secundarias (ALSAQ-40, capacidad vital forzada y tiempo hasta evento) respaldaron la superioridad de masitinib sobre placebo. Sin embargo, no se hallaron diferencias notables en comparación con la cohorte más amplia de pacientes con progresión normal y rápida tratados con la dosis alta, ni tampoco con la cohorte de pacientes tratados con la dosis baja (3 mg/kg/día). La tasa de eventos adversos emergentes durante el tratamiento fue del 88% con masitinib 4,5 mg/kg/día, 85% con 3,0 mg/kg/día y 79% con placebo, apareciendo eventos adversos graves en el 31, 23 y 18% de pacientes, respectivamente. Ninguna muerte se asoció al fármaco.

Ha sido, pues, ése el primer ensayo clínico en mucho que tiempo (unas dos décadas) que arroja resultados positivos en ELA, aunque está

⁹ Masitinib fue autorizado en Europa para el tratamiento de la mastocitosis sistémica (Masipro®), pero en 2017 la EMA le retiró su autorización de comercialización.

pendiente el desarrollo de un ensayo confirmatorio de fase 3 con masitinib. Se ha especulado que los fracasos en la investigación clínica se deben, al menos en parte, a las diferencias en los mecanismos patofisiológicos subyacentes entre los pacientes con ELA. Así, se espera que una mejor **comprensión de las bases moleculares** y el desarrollo de modelos preclínicos más representativos facilite el hallazgo futuro de tratamientos eficaces.

Por el momento, las únicas causas conocidas y demostradas de la enfermedad son las de origen genético. Existen un número creciente de genes relacionados con la ELA gracias al estudio de familias en que aparecen, o han aparecido, varios casos con la enfermedad en familiares relacionados en primer o en segundo grado. El estudio de las causas genéticas permitirá comprender mejor los mecanismos de neurodegeneración. Así, debido a que los casos de ELA familiar son indistinguibles desde el punto de vista clínico de los casos mayoritarios de ELA esporádica, podemos utilizar el conocimiento de las causas genéticas en el resto de los pacientes, tanto para comprender el progreso, como para contrarrestar las causas con fármacos potencialmente terapéuticos. A modo de recordatorio, los genes más comúnmente mutados en pacientes con ELA son *C9orf72*, *SOD1*, *TARDBP* y *FUS*, y los mecanismos patogénicos propuestos incluyen la afectación del metabolismo del ARN y de las proteínas.

Además, hay que subrayar que el uso de **modelos animales** en la investigación de potenciales tratamientos se ve limitado por el hecho de que no se dispone de ningún modelo que en sí mismo mimetice perfectamente el perfil clínico y patológico de los pacientes de ELA; los estudios continuados de modelos más relevantes han provisto y proveerán de una mejor comprensión de la patogénesis de la enfermedad. El modelo de ratón más extendido y utilizado en todo el mundo es el modelo transgénico que sobreexpresa el gen humano *SOD1* mutado, ratones que pueden ser *rápidos*, con mayor número de copias del gen humano (el modelo más usado) o *lentos* (menos utilizado, por necesitar

más tiempo de mantenimiento en el estabulario), con la mitad de copias del gen humano mutado. Muchos de los comportamientos y cambios motores que experimentan recuerdan holgadamente a la ELA, pero se observan también en la mayoría de los modelos murinos de neurodegeneración.

El mayor problema es que, de todos los estudios preclínicos con terapias potenciales que han mostrado beneficio ralentizando el progreso de la enfermedad en el ratón, ninguno de ellos ha sido positivo al trasladarse a la realización de ensayos clínicos en pacientes con ELA. Debido a la estructura cerebral menos desarrollada que en primates, el ratón tiene grandes limitaciones en la expresión del deterioro neuronal en comparación con los complejos fenotipos de enfermedades neurodegenerativas en el ser humano. Además, es evidente la dificultad de transferir las dosis y tiempos de intervención, puesto que no es posible tratar a los pacientes antes de que los síntomas florezcan, generando bastante confusión en el desarrollo de los ensayos clínicos. A pesar de todo ello, los citados modelos de ratón transgénico con mutación de *SOD1* siguen siendo esenciales en la investigación de las **vías moleculares** implicadas en la ELA y han asentado las bases del conocimiento de la patofisiología subyacente.

Una de las vías de investigación en boga es el mecanismo patogénico de **excitotoxicidad mediada por glutamato**, el principal aminoácido excitatorio (sintetizado en cerebro y médula espinal, fundamentalmente en astrocitos, pero también en neuronas y oligodendrocitos) que actúa como neurotransmisor¹⁰ en el SNC y es indispensable para las funciones cerebrales normales (movilidad, cognición, memoria y aprendizaje). La excitotoxicidad inducida por glutamato y el daño que provoca sobre las neuronas motoras puede deberse a niveles aumentados del glutamato sináptico y la excesiva estimulación de sus receptores o al aumento de la sensibilidad de las neuronas postsinápticas ante la acción del glutamato, que podría deberse a modificaciones en la homeostasis energética neuronal o a una mayor expresión de los

¹⁰ La estimulación neuronal glutamatérgica causa la liberación de glutamato en la sinapsis, donde activa los receptores ionotrópicos y metabotrópicos de glutamato. La señal excitatoria se termina tras el aclaramiento del glutamato de la hendidura sináptica mediante

transportadores de recaptación de glutamato; el más abundante de los que se encuentra en el SNC es el transportador de aminoácidos excitatorios 2 (EAAT2), también conocido como GLT1.

receptores. Sobre esta vía actúa el único tratamiento autorizado para tratar la ELA en Europa, el riluzol, que interrumpe la transmisión glutamérgica y atenúa la concentración de glutamato al antagonizar los receptores NMDA o AMPA y proteger de la excitotoxicidad.

La atención se desvió hacia el **estrés oxidativo** (y la respuesta celular al mismo), como otra de las vías estudio, precisamente cuando se descubrió el primer mecanismo subyacente de la neurodegeneración en la ELA: las mutaciones en el gen que codifica por el enzima citosólico SOD1. La investigación ha ido avanzando y sugiere que el estrés oxidativo en la ELA interactúa con –y también desequilibra– otros procesos patofisiológicos que contribuyen al daño de la neurona motora, incluyendo la excitotoxicidad, la alteración de la función mitocondrial, la agregación proteica, el estrés en el retículo endoplásmico y los cambios en la señalización celular en astrocitos y microglía. El análisis del líquido cefalorraquídeo y de tejidos *post mortem* del SNC de pacientes con ELA esporádica y ELA familiar ligada a SOD1 ha evidenciado la presencia más intensa –en comparación con sujetos sin ELA– de cambios bioquímicos resultado del daño de radicales libres (en proteínas, lípidos o ADN) o un metabolismo anormal de los mismos.

En este sentido, se han probado varios tipos de terapias antioxidantes, como la vitamina C, la N-acetil-L-cisteína (NAC), la porfirina de manganeso o la selegilina. Han probado su beneficio en modelos de ratón de ELA, fallando, sin embargo, en ensayos clínicos: los ensayos con antioxidantes se han realizado bajo condiciones subóptimas de diseño y calidad metodológica y, hasta la fecha, no son prometedores.

Otro mecanismo en investigación, estrechamente ligado con el anterior, es la **disfunción de las mitocondrias**, los orgánulos productores de energía de la célula que regulan vías celulares tales como la apoptosis, la homeostasis del calcio intracelular y la generación intracelular de radicales libres. Una amplia evidencia demuestra el deterioro de la función mitocondrial en la ELA, lo cual se pone de manifiesto en la elevada aparición de mutaciones en el ADN mitocondrial en corteza motora de pacientes con ELA esporádica, y en la disminución de dicho ADN en músculo y médula espinal. La agregación de

la SOD1 mutante en la mitocondria parece ser una característica común en la ELA y su presencia puede alterar el equilibrio redox, provocar deficiencias de los complejos respiratorios mitocondriales y alterar la asociación del citocromo c con la membrana interna mitocondrial.

El enlace entre los defectos mitocondriales debidos a la función tóxica de la SOD1 mutante y la patogénesis de la ELA ha conducido a la búsqueda de terapias neuroprotectoras dirigidas específicamente a la mitocondria. Fármacos como olexosima, dexpramipexol o mitoQ han tenido buenos resultados en modelos animales, pero no han llegado a aportar buenos resultados en fase 3 para su aprobación por las agencias reguladoras. El dexpramipexol, un estereoisómero del pramipexol (agonista dopaminérgico utilizado en la enfermedad de Parkinson), llegó incluso a mostrar resultados positivos en un ensayo de fase 2, que sugerían un potencial terapéutico interesante; por ello, se llevó a cabo un amplio ensayo clínico de fase 3, doblemente ciego y controlado con placebo, que incluyó a 943 personas en 81 localizaciones de 11 países. Desgraciadamente, el análisis de los datos demostró que dexpramipexol no alcanzaba el objetivo primario de mejorar la valoración combinada de supervivencia y funcionalidad a los 12 meses de tratamiento (Cudkowicz *et al.*, 2013).

A camino entre la lucha contra el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial, se evaluó el papel de la creatina, atendiendo a su efecto en la producción de ATP. Obtuvo buenos resultados en modelos murinos de ELA, con un incremento de la supervivencia. Sin embargo, varios ensayos clínicos realizados en pacientes dieron lugar a resultados contradictorios y poco claros. Una revisión sistemática de tres ensayos aleatorizados comparando creatina (5-10 g/día) con placebo evidenció que los resultados agrupados no sustentaban ninguna diferencia en la supervivencia de los pacientes ni en las puntuaciones de la escala ALSFRS-R o en la capacidad pulmonar (Pastula *et al.*, 2012).

Un último mecanismo patogénico propuesto se basa en la **neuroinflamación**, pues la muerte de las neuronas motoras en el cerebro y la médula espinal en la ELA se acompaña de una respuesta antiinflamatoria caracterizada por la activación microglial en las regiones afectadas del

SNC. Por ello, se ha planteado el uso de terapias antiinflamatorias en el tratamiento de la enfermedad. La minociclina, una tetraciclina de segunda generación que posee propiedades antiinflamatorias, mostró un retraso en la neurodegeneración y un aumento de la supervivencia en diferentes modelos animales de ELA, como el de SOD1 mutante, en el cual redujo los niveles de apoptosis de las neuronas motoras mediante la disminución en la liberación de citocromo c y en la activación y proliferación microglial. Posteriormente, se realizó un ensayo aleatorizado de fase 3 (Gordon *et al.*, 2007) en que se aleatorizaron 412 pacientes a recibir placebo o minociclina en dosis de 400 mg/día durante 9 meses. En comparación con placebo, los pacientes tratados con minociclina tuvieron un deterioro más rápido en la puntuación de la escala funcional ALSFRS-R, y también una tendencia –estadísticamente no significativa– hacia la caída de la capacidad pulmonar y de las pruebas musculares manuales con el tiempo; mostraron incluso un riesgo de mortalidad incrementado (hasta en un 30%) y una mayor incidencia de eventos adversos neurológicos y gastrointestinales.

Otro ejemplo de investigación en torno a la modulación de la neuroinflamación fue el estudio de fase 2/3 con celecoxib (Cudkowicz *et al.*, 2006), un inhibidor de la ciclooxigenasa 2. Los resultados demostraron que celecoxib no detenía el declive de la fuerza muscular, no afectó la capacidad vital, tampoco influyó en la estimación del número de unidades motoras, ni en la escala ALSFRS-R o la supervivencia; se descartó, por tanto, un efecto beneficioso en los pacientes con ELA.

Entre los factores neurotróficos, destaca la utilidad del factor de crecimiento similar a insulina de tipo 1 (IGF-1), o su versión recombinante, la mecasermina, que han sido estudiadas en tres ensayos clínicos, cuyos resultados han sido agrupados en un meta-análisis (Beauverd, 2012), incluyendo un total de 779 pacientes estudiados. En el primero de los ensayos (llevado

a cabo en Europa sobre 183 pacientes), la variación media en la puntuación de la escala AALSRS (*Appel Amyotrophic Lateral Sclerosis Rating Scale*) después de 9 meses no fue estadísticamente significativa (-3,3 puntos; IC_{95%} -8,68 a 2,08); por otro lado, un estudio norteamericano (266 pacientes) mostró una diferencia significativa de -6,0 puntos (IC_{95%} -10,99 a -1,01) y, al combinar ambos, la diferencia alcanzó significación estadística (-4,75 puntos; IC_{95%} -8,41 a -1,09). Sin embargo, en el tercero de los estudios, también realizado en Norteamérica (330 pacientes) pero con criterios más estrictos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas frente al placebo. En cualquier caso, no parece que se registrase un incremento de la supervivencia de los pacientes con ELA tratados con IFG-1.

Entre las vías de investigación más modernas, destacan los estudios sobre **células madre pluripotenciales**. El desarrollo de modelos celulares ha arrojado luz sobre las vías moleculares asociadas con la ELA, proveyendo de alternativas a los modelos de roedores para los cribados farmacológicos de alto rendimiento. En fases preclínicas, se ha estudiado el trasplante de diferentes tipos de células en modelos de ratón, tales como las células madre neuronales (NSCs) y las células madre mesenquimales (MSCs)¹¹. Por otro lado, las células madre inducidas pluripotentes (iPSCs), que poseen propiedades únicas como la autorrenovación y la diferenciación en múltiples subtipos celulares neuronales (neuronas, neuronas motoras, astrocitos y oligodendrocitos, entre otras), se pueden aprovechar como modelo de enfermedad para el hallazgo de fármacos y la realización de terapias de reemplazamiento autólogo (las células de la propia persona, diferenciadas y trasplantadas en algún lugar del SNC). De hecho, las neuronas motoras generadas de las iPSCs derivadas de fibroblastos de piel de pacientes con las formas esporádica o familiar de ELA suponen una técnica innovadora como modelo de enfermedad en la actualidad.

¹¹ Las células madre neuronales (NSC) son células madre multipotentes que se autorregeneran y poseen la habilidad de diferenciarse a neuronas, astrocitos y oligodendrocitos. Las células madre mesenquimales (MSC) son células de médula ósea que se pueden expandir y diferenciarse *ex vivo* para producir rápidamente cultivos de

derivados celulares mesodérmicos; su modo de acción se basa en la liberación de factores protectores, incluyendo factores tróficos, citocinas antiinflamatorias y quimiocinas inmunomoduladoras desde las células trasplantadas incluso a distancia del punto de la inyección.

Los ensayos sobre el **trasplante de células madre** a dosis creciente en pacientes con ELA se encuentran aún en fases 1 y 2 de investigación clínica, habiéndose comprobado previamente que el trasplante de células madre de médula ósea en la médula espinal mejora la función motora de los animales y reduce la muerte de neuronas motoras, gracias a un efecto neurotrófico de las células madre. Un estudio de fase 2 (Glass *et al.*, 2016) incluyó 15 pacientes divididos en 5 grupos de tratamiento que recibieron dosis crecientes de células madre, aumentando en cada nivel de dosis el número de células por inyección y el número de inyecciones; todos los participantes recibieron inyecciones bilaterales en la médula espinal cervical (C3-C5) y únicamente el último grupo recibió, adicionalmente, inyecciones en el cordón lumbar (L2-L4) a través de 2 procedimientos quirúrgicos separados. El objetivo principal fue evaluar la seguridad del tratamiento en estos pacientes, no demostrar la eficacia del mismo. Los efectos adversos se relacionaron con dolor asociado a la cirugía y con efectos secundarios de los medicamentos inmunosupresores, pudiendo concluir que los trasplantes se pueden realizar de manera segura incluso a altas dosis, sin que aceleren la progresión de la ELA. Aún es necesario desarrollar estudios específicos que prueben la posible eficacia clínica del trasplante de células madre, pero es una vía de investigación prometedora.

En el campo de las terapias avanzadas, indudablemente la **terapia génica** emerge como otra opción de casi obligado estudio, por la estrecha relación de algunos genes con la patogenia de la enfermedad. Por el momento, solo se dispone de ensayos en fase preclínica y con modelos de experimentación animal, en los que se han estudiado la utilización de genes que expresan factores neurotróficos humanos (utilizando agentes transfectores virales) o de la SOD-1,

con resultados alentadores. Asimismo, la técnica del silenciamiento génico o del RNA de interferencia (RNAi) se ha aplicado en modelos experimentales de la enfermedad y es una aproximación prometedora de un posible tratamiento, en principio para las formas familiares ligadas a mutaciones de la SOD-1, que podría extenderse a otras alteraciones genéticas conocidas.

Todavía es pronto para saber la utilidad real de estas últimas técnicas en pacientes con ELA y los expertos creen que aún se está lejos de alcanzar la curación de la enfermedad, aunque cada vez más cerca de frenarla. En este sentido, actualmente están en curso diversos ensayos clínicos en la Unión Europea (*EU Clinical Trials Register*), algunos en España, en torno al tratamiento de la ELA. Se están barajando varias opciones en fase ≥ 2 del desarrollo clínico, como la colchicina, el ácido alfa-lipoico, el ácido taurodesoxicólico, la memantina (un antagonista de receptores NMDA), sirolimus, interleucina 2 a dosis bajas, eritropoyetina, tirasemtiv (activador de la troponina muscular), guanabenz (agonista adrenérgico α_2 de acción central), filgrastim (versión recombinante del factor estimulante de colonias de granulocitos), arimoclomol (activador de chaperonas moleculares que estimula el normal reciclaje de proteínas) o levosimendan (inótropro que potencia la sensibilidad al calcio de las proteínas contráctiles), entre otras. También se está investigando un extracto de *Cannabis sativa*, el empleo de células madre multipotentes de origen osteomuscular y mesenquimatoso o la infusión intramuscular de células madre autólogas de médula ósea. Por último, este mismo año se ha iniciado un estudio en España con ravulizumab (un inhibidor de la activación del complemento). Por tanto, se espera contar con nuevos resultados en los próximos meses y años.

ÚLTIMOS AVANCES EN EL CONOCIMIENTO

Entre las novedades de la investigación biomédica en torno a la ELA divulgadas en el último año, que recopila la Fundación Luzón en su sitio web¹², podemos destacar las siguientes:

- > **Mejoras en el diagnóstico:** recientemente se ha propuesto un método de análisis de imagen mediante máquinas de soporte vectorial para diagnosticar la ELA, con imágenes tomadas con tensores de difusión (ITD), una técnica basada en la resonancia magnética que permite observar muy detalladamente la materia blanca y la microestructura del tejido, permitiendo clasificar las imágenes con una precisión del 83% entre pacientes de ELA (vs. individuos control). La también reciente identificación como nuevos biomarcadores de dos tipos diferentes de motoneuronas y dos tipos de microglía que no están presentes en individuos sanos, ha permitido identificar diferencias en los genes activos en las muestras de pacientes, lo que también permitirá contribuir a un diagnóstico precoz. En esa línea, otro trabajo identificó que algunos componentes del sistema inmunitario tienen diferentes niveles entre enfermos de ELA e individuos sanos: los niveles de células proinflamatorias Th1 y Th17 están aumentados (y se correlacionan con valores de la escala ALSFRS y la capacidad vital forzada), mientras que los de células antiinflamatorias como las Th2 y las T-reg son más bajos en pacientes de ELA; además, algunas de las moléculas que intervienen en la respuesta inmunitaria (como IL-1 β , IL-6 o IFN γ) mostraban diferencias entre pacientes e individuos sanos.
- > **Nuevos mecanismos patológicos** implicados en el desarrollo de la ELA: en modelos animales de mosca, se han identificado diversos genes como posibles modificadores de la ELA, 6 de los cuales actúan en un mismo proceso bioquímico: la vía de señalización de la fosfolipasa D; asimismo, en ratones mutantes para *SOD1*, la modificación de la actividad de la fosfolipasa D también reducía los síntomas tipo ELA. Se plantea, así, que los fármacos que actúan sobre la fosfolipasa D podrían ser una potencial alternativa terapéutica. Otro estudio ha demostrado que el gen *C9orf72* mutado en pacientes con ELA ejerce un efecto tóxico directo en las motoneuronas y también las daña por vía indirecta a través de su acción en los astrocitos, por lo que se confirma como diana de posibles terapias génicas. Finalmente, se ha establecido que los problemas que causa en las motoneuronas la acumulación de la proteína TDP-43 se relacionan con la desaparición de mitocondrias, concretamente por el mecanismo de mitofagia en las motoneuronas superiores; estos orgánulos presentan ya defectos incluso antes del debut de los síntomas de ELA, por lo que serviría como marcador temprano de la enfermedad.
- > **Características de la patología:** en base al estudio de los genes activos en muestras de 30 pacientes, un grupo de investigadores holandeses planteó la división de la ELA en dos grandes subgrupos: SALS1, con una mayor activación de las señales de la inflamación mediada por células inmunes, la vía ubiquitina-proteosoma y la apoptosis, y SALS2, en la que se incrementan la vía de la guía axonal, el estrés oxidativo y la inflamación por señales intracelulares. Esta diferenciación puede favorecer un cambio en el enfoque de la investigación y en el desarrollo de terapias personalizadas.
- > **Nuevos genes implicados en la ELA familiar:** en pacientes con expansiones del gen *C9orf72*, hay un mecanismo alternativo de traducción de genes y de síntesis proteica mediado por el gen *RPS25* que conduce al acumulo tóxico de proteínas; se ha descrito que el bloqueo de este gen necesario disminuye hasta en un 50% los residuos proteicos, con menor mortalidad celular *in vitro*. Se abre así una nueva vía terapéutica si se logra bloquear específicamente la función del gen *RPS25* en pacientes con ELA familiar y la mutación en *C9orf72*.

¹² Disponible en: <https://ffluzon.org/actualidad/category/investigacion/>

> **Factores de riesgo o pronóstico:** en un modelo animal de mosca, se ha observado que la acumulación de TDP-43 humana modifica la capacidad de las motoneuronas para importar glucosa al interior celular y, mediante diversos experimentos, se demostró que un **aumento del metabolismo de los azúcares** consigue un efecto compensatorio capaz de ralentizar la degeneración neuronal. En una línea similar, un grupo de investigadores españoles ha concluido que diferentes protocolos de entrenamiento físico (como nadar y correr), son capaces de inducir adaptaciones que reducen las alteraciones moleculares observadas en ratones mutantes para *SOD1*, preservando la integridad de las conexiones de neuronas y músculos, e incluso –en el caso de la natación– reduciendo la desaparición de motoneuronas; ello sugiere que cierta **actividad física** tiene un efecto beneficioso compensando al menos en parte las alteraciones moleculares de la ELA. Otro trabajo corroboró a que el **ritmo de pérdida de peso** en las fases iniciales de la ELA tiene un alto valor predictivo del desarrollo de la enfermedad (si es > 1,7 kg/m²/año se asocia con una progresión más rápida). De forma similar, un cuarto trabajo evidenció que la monitorización de los **resultados de pruebas respiratorias** (flujo respiratorio máximo o capacidad vital forzada) tiene un gran valor predictivo de la evolución de los pacientes de ELA, al existir una correlación clara entre los parámetros respiratorios, la puntuación en la ALSFRS-R y el índice de progresión.

> **Posibles terapias:** en modelos animales, se ha probado que la administración del anticancerígeno **Mit-A** es capaz de ejercer cierto efecto neuroprotector al interferir con la actividad de la proteína SP1 (que, en condiciones normales, se une a la región genética de la proteína p11) y retrasar la desregulación de las concentraciones de Ca²⁺ al aumentar los niveles de TASK1 en las membranas de las neuronas. Indujo un retraso en la aparición de los síntomas de ELA, se prolongó la supervivencia y se mejoraron las capacidades motoras de los ratones tratados, con resultados similares a los observados en el tratamiento con riluzol. También se ha planteado el efecto beneficioso en modelos *in vitro* y en ratones de la **6-deoxijacarubina**, una molécula que parece tener propiedades protectoras mediante la reducción del estrés oxidativo y la

atenuación de la activación de la microglía y la inflamación; *in vivo*, demostró no tener efectos tóxicos, a la vez que un tratamiento temprano mostraba un aumento de la supervivencia y un beneficio sobre la movilidad.

Por otro lado, a finales del año pasado, se publicaron resultados provisionales de un ensayo clínico de fase 1/2 –exploratorio de eficacia– con **tofersen**, un oligonucleótido antisentido que actúa a nivel genético bloqueando la síntesis de SOD1 y se plantea como terapia potencial para ralentizar la enfermedad en pacientes con ELA familiar con mutaciones en el gen *SOD1*. El análisis provisional de los datos mostraba una reducción significativa de los niveles de SOD1 en el fluido cerebroespinal en pacientes tratados con el fármaco, asociado a un cambio medio en la escala ALSFRS-R de -1,1 puntos hasta el día 85 de seguimiento (vs. -5,3 puntos en el grupo placebo). Actualmente se está realizando el ensayo en fase 3 de este tratamiento en 26 hospitales de Estados Unidos y Europa, y se espera que pueda completar el reclutamiento en el 2020.

Entre las **terapias avanzadas**, cabe destacar que se ha iniciado un ensayo clínico de fase 1/2 de un nuevo tratamiento con células madre (llamado AstroRx) un tanto especial: no está orientado a generar nuevas motoneuronas sino a generar nuevos astrocitos. Los resultados parciales, solo basado en 5 pacientes, sugieren que la dosis más baja, sin efectos tóxicos registrados, parece reducir el ritmo de cambio en la escala ALSFRS-R en los 3 primeros meses, lo que supondría una progresión más lenta de la enfermedad. Se espera que los resultados de los demás grupos de pacientes en este ensayo estén listos en la primera mitad de 2021, y permitan valorar si son suficientemente buenos como para iniciar un ensayo de fase 3. En esa fase se encuentra ya otra terapia celular (NurOwn) a base de células madre mesenquimales que había tenido resultados aparentemente positivos en los ensayos de fase 1/2 y fase 2^a, y de la que se han publicado resultados preliminares de seguridad en fase 3 en 31 pacientes; pero es importante tener todos los datos completos del ensayo en fase 3 antes de poder estar seguros de su eficacia.

En definitiva, según lo expuesto hasta aquí, aunque se están pasos en la buena dirección,

muchos de los avances en potenciales terapias requieren aún de su estudio en pacientes con ELA y otros están en sus fases iniciales de evaluación en humanos, por lo que los resultados

deben ser interpretados con cautela hasta que se tengan datos robustos de ensayos clínicos.

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

La ELA y, en general, todas las patologías neurológicas degenerativas –aún sin cura– tienen una extraordinaria importancia clínica y un enorme impacto socioeconómico, que sobrepasa los datos meramente estadísticos, dadas sus implicaciones personales y sociales. Por ello, el papel del farmacéutico como profesional sanitario tiene el múltiple cometido de colaborar activamente tanto en la detección precoz como en el proceso terapéutico, así como en la atención necesaria que los pacientes y sus cuidadores requieren. Este último aspecto social es especialmente relevante, habida cuenta del elevado grado de dependencia de los pacientes, que no se limita a las fases más avanzadas de la enfermedad. Al desgaste físico que impone la atención más inmediata, junto con el tiempo dedicado a ésta, en los cuidadores se une otro desgaste de peores consecuencias, el emocional, que en el caso de la ELA puede llegar a ser especialmente grave.

Dadas las particularidades de la enfermedad, todos los pacientes con diagnóstico de ELA van a estar en tratamiento crónico mayoritariamente en el ámbito ambulatorio (pudiendo requerir ingresos hospitalarios frecuentes) y, con seguridad, van a ser tratados, además de con riluzol, con más de un fármaco para manejar los síntomas más molestos, siendo la adherencia terapéutica un pilar fundamental con influencia en la calidad de vida de los pacientes. En ese contexto, la proximidad y accesibilidad del farmacéutico para los pacientes permite que pueda ejercer una labor asistencial proactiva a través de los **Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales**.

Participando del equipo multidisciplinar necesario en el abordaje individualizado de un paciente con ELA, el farmacéutico comunitario, en colaboración con los especialistas del ámbito hospitalario, participará decisivamente en la

consecución de los objetivos terapéuticos, facilitando la disponibilidad de los medicamentos usados en el tratamiento sintomático, con claras implicaciones en la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud. Además, el hecho de que la oficina de farmacia sea el establecimiento sanitario más accesible (con amplitud de horarios y sin necesidad de cita previa), ubicuo y cercano para los pacientes, posiciona a la red española de 22.000 farmacias como un privilegiado centro de divulgación de información rigurosa y de promoción de un mejor uso de los medicamentos, previniendo los problemas relacionados con los mismos.

Se describen, a continuación, las principales **vías asistenciales** de actuación del profesional farmacéutico para con los pacientes con ELA y sus cuidadores.

I. Educación Sanitaria

Dado que las necesidades de los pacientes se multiplican con la evolución de la enfermedad, la atención temprana contribuye a su mejor formación y a la de sus cuidadores para prevenir situaciones de deterioro y afrontar el proceso de dependencia. El primer punto que debe tener claro la familia, y así debe transmitírsele el farmacéutico, es que la ELA es una enfermedad neurodegenerativa para la que aún no se ha encontrado curación ni tratamiento que la frene de forma eficaz.

Hay que subrayar que el tratamiento, sintomático y paliativo, va dirigido a retrasar la evolución de la enfermedad, conservando –en lo posible– las capacidades cotidianas del paciente y mejorando su calidad de vida. Se debe, por tanto, desacreditar las terapias “milagrosas”, que individuos o empresas puedan anunciar, generalmente a través de internet, con el fin de

manipular emocional y económicamente a los pacientes y sus familias, ofreciendo garantías de unos resultados que en ningún caso van a conseguir, además de ser ilegales en la Unión Europea.

Adicionalmente, el farmacéutico deberá facilitar a los pacientes y cuidadores recomendaciones para paliar los síntomas que van apareciendo (Figura 5):

- Síntomas respiratorios: se recomendará evitar ambientes secos y procurar aumentar la ingesta de líquidos para facilitar la eliminación de secreciones, mantener una adecuada ventilación de la habitación, un ambiente tranquilo y colocarse de forma adecuada con la cabecera de la cama elevada con varias almohadas. Es importante prevenir las infecciones respiratorias, para lo que es recomendable la vacunación antigripal anual y evitar contactos con personas que padezcan una infección de las vías respiratorias.
- Alimentación: la dieta debe individualizarse a los gustos de cada persona y las modificaciones que se realicen dependerán de la disfunción que cada cual padezca. La dieta debe ser variada: las legumbres, la fruta y la verdura aportarán la fibra necesaria para regular el intestino, y una correcta hidratación también favorecerá que no se produzca estreñimiento. Cuando aparezcan síntomas de disfagia, se deberá recomendar la adecuación de la consisten-

cia de los alimentos para evitar atragantamientos. Además, es importante aconsejar una buena higiene oral para evitar infecciones.

- Otras recomendaciones que pueden hacerse a pacientes o cuidadores irán enfocadas a la realización de pequeños ejercicios de equilibrio y coordinación (para retrasar los síntomas de torpeza) o enfocadas a evitar las alteraciones del sueño, ya que un buen descanso favorece la recuperación de la fatiga muscular que irá apareciendo.

A medida que la ELA progresa, será necesaria la utilización de algunas **ayudas técnicas** (incluyendo dispositivos, instrumentos, equipos informáticos) para proteger, paliar o sustituir funciones, prevenir deficiencias o limitaciones funcionales crecientes. Será necesaria la **adaptación del entorno del paciente**, de manera que se facilite su movilidad siempre manteniendo ciertas medidas de seguridad para evitar accidentes y complicaciones; por ejemplo, con el fin de evitar caídas, conviene retirar o fijar alfombras y cables, evitar la colocación de muebles que obstaculicen las vías de paso, etc. Desde la farmacia comunitaria se pueden facilitar al cuidador catálogos y empresas distribuidoras de dispositivos y ayudas técnicas (algunas pueden dispensarse en la propia farmacia, especialmente si dispone de Ortopedia).



Figura 5. Principales recomendaciones que pueden hacerse a los pacientes con ELA para minimizar el impacto de algunos signos y síntomas de la enfermedad.

Muchos de los dispositivos no están diseñados específicamente para pacientes con ELA (se usan los ya comercializados para otras patologías y se adaptan a las necesidades de los pacientes), por lo que no siempre su utilización será un éxito. Las ayudas técnicas más usadas son: cubiertos adaptados y vasos con tetina para ayudar a la alimentación, inspirómetros para realizar ejercicios de respiración, humidificadores, camas articuladas y grúas de transferencia, colchón anti-escaras, sillas de ruedas o de ducha, elevadores para el inodoro, asideras para la sujeción en el baño, muletas, bastones o andadores, collarines cervicales o avisadores acústicos. También se podrán recomendar **productos sanitarios** como: apósitos protectores para disminuir las úlceras cutáneas por el uso de mascarillas, gasas y esparadrapos antialérgicos para tapar la sonda nasogástrica, pañales absorbentes, colectores de orina o sondas de incontinencia, esponjas jabonosas para el aseo en la cama, etc.

Llegado el caso, la recomendación de **tecnologías y ayudas para la comunicación** puede contemplar el uso de dispositivos –eléctricos o con baterías– muy diversos: a) amplificadores de voz (micrófonos): dispositivos portátiles que pueden asentarse en la cabeza, la mano o apoyarse en la ropa, y aumentan el volumen de la voz, si la dicción es clara pero de tono insuficiente; b) ayudas a la comunicación de expresión de la voz (VOCAs): expresan oralmente un texto escrito y señalado con el dedo o, en los más avanzados, con un teclado, un ratón adaptado, un mando tipo joystick o hasta con un trazado ocular (lo más moderno y útil, pues la mayoría de pacientes conserva la movilidad ocular); c) sistemas basados en ordenadores: programas muy variados, tanto en uso como en estructura, disponibles para todo tipo de dispositivos (ordenadores, tabletas, teléfonos, etc.), que permiten múltiples funcionalidades e individualización (emisión de voz, de palabras concretas); y d) programas de escritura: suelen incorporarse en ordenadores y teléfonos y, ante la dificultad del manejo de los dedos, pueden ayudar a transformar la dicción en escritura para comunicaciones tipo correos electrónicos o textos elaborados por el usuario.

Por último, debe recordársele al cuidador que, especialmente durante las fases avanzadas de

la enfermedad, algunos pacientes pueden padecer ciertas formas de demencia, lo que aconseja mantener el contacto visual, evitando colocarse demasiado lejos o demasiado cerca del paciente, recurriendo al contacto físico cuando sea preciso para mantener la atención. En cualquier caso, debido a las notables limitaciones de comunicación que presentan, es muy importante no tener prisa en las respuestas y nunca mostrarse agresivo.

II. Detección precoz

La importancia de un diagnóstico temprano se debe a que puede incrementar la probabilidad de iniciar precozmente las terapias neuroprotectoras que puedan minimizar el deterioro neuronal y prolongar la supervivencia, especialmente en los pacientes menores de 50 años. Asimismo, facilita el establecimiento de tratamientos sintomáticos que mejoran la calidad de vida del paciente y permite prolongar su autonomía en las actividades cotidianas. Pero lo cierto es que la detección precoz de la enfermedad sigue siendo muy difícil y el tiempo entre la aparición de los primeros síntomas hasta el diagnóstico se prolonga durante meses; como ya se ha indicado, se debe al menos en parte a la falta de familiaridad de los profesionales sanitarios con la enfermedad, la presentación con formas inusuales, la coexistencia de otra enfermedad o los falsos negativos ante la existencia de hallazgos neurorradiológicos que no justifican la ELA.

Por ello, es importante que el farmacéutico comunitario sepa detectar síntomas y signos de alarma que pudieran presentar algunas personas y, en su caso, derivar al médico a fin de confirmar o descartar cualquier sospecha inicial. El estudio específico y diagnóstico del paciente candidato a padecer ELA está reservado al médico especialista, específicamente el neurólogo. Dado el carácter multifactorial de la enfermedad y la diversidad de cuidados que requieren los pacientes, la colaboración coordinada de los diferentes profesionales sanitarios resulta aún más imprescindible de lo habitual, ya que tanto en el diagnóstico como en las evaluaciones periódicas participarán un gran número de profesionales.

Los **signos y síntomas de alarma** que podemos observar y por los que debe derivarse al médico a cualquier persona que acuda a la farmacia comunitaria y diga experimentarlos desde hace un tiempo se recogen en la **Figura 6**. Raramente los pacientes referirán signos de atrofia o fasciculaciones, pues no saben verlas. Para ello es necesario observar un grupo de músculos de las extremidades, tórax o abdomen detenidamente y se podrán observar las contracciones musculares.



Figura 6. Signos y síntomas de alarma que deben hacer sospechar del posible diagnóstico de ELA, y que requieren la derivación al médico.

III. Optimización de la terapia farmacológica

Una vez establecido el diagnóstico y el tratamiento por el neurólogo, debe mantenerse una estricta coordinación con éste para evitar dar mensajes discordantes al cuidador. Dentro de los servicios profesionales farmacéuticos asistenciales, en el caso del tratamiento de la ELA cobran especial protagonismo la dispensación, la indicación farmacéutica y el seguimiento farmacoterapéutico, sin olvidarnos de la adherencia terapéutica y la farmacovigilancia.

Según se ha indicado, el único fármaco neuro-modulador de la enfermedad, el riluzol, es de dispensación hospitalaria, pero todos aquellos fármacos para tratar los diferentes síntomas de la enfermedad son dispensados desde las farmacias comunitarias. Durante la dispensación, el farmacéutico debe evaluar que la prescripción del medicamento se corresponde con las necesidades del paciente, verificando que no existen condiciones para la no dispensación del mismo. Según va avanzando la enfermedad, debido a las condiciones del paciente, es frecuente que un familiar próximo o cuidador se encargue de recoger la medicación.

Además de los medicamentos sujetos a prescripción médica, en muchas ocasiones el propio paciente o el cuidador solicitará consejo al farmacéutico sobre los diferentes síntomas que van apareciendo. En ese caso, mediante el servicio de indicación, el farmacéutico podrá recomendar espesantes para aumentar la consistencia de los alimentos y evitar atragantamientos, o suplementos nutricionales orales para conseguir alcanzar los requerimientos calóricos necesarios cuando la ingesta oral es insuficiente. Otros productos de indicación farmacéutica pueden ser la fibra, complementos alimenticios o vitamina D para paliar los primeros síntomas musculares. Aunque, en general, se acepta que salvo expresa prescripción por el médico responsable del paciente, normalmente no se requiere ningún tipo de suplemento vitamínico o nutricional.

Es importante subrayar que el paciente con ELA suele estar polimedicado y presentar otras comorbilidades, por lo que será muy importante analizar el perfil de todos los medicamentos prescritos por el médico. Así, el servicio de

seguimiento farmacoterapéutico (SFT) puede ser muy útil para detectar y prevenir problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y resolver resultados negativos asociados a la medicación (RNM). Durante este servicio se deberán evaluar los diferentes signos y síntomas (presencia de sialorrea, disfagia, pérdida de peso, alteraciones del lenguaje, estreñimiento, etc.) de la enfermedad para ir viendo la evolución y colaborar con el médico en la instauración de tratamiento para nuevos síntomas que vayan apareciendo o cambios de las pautas terapéuticas establecidas; además, se debe prestar atención a otras demandas que los pacientes y cuidadores puedan tener (por la confianza con el farmacéutico). Para una mayor información sobre el SFT en pacientes con ELA, se recomienda consultar la publicación de López-Casero y colaboradores (2019).

Por la situación de polimedicación de los pacientes, desde la farmacia comunitaria también resulta especialmente interesante ofrecerles (o al cuidador) un servicio personalizado de dispensación (SPD), empleando para ello dispositivos adecuados para una correcta aplicación de las pautas posológicas –en ocasiones complicadas– y una adecuada adherencia al tratamiento de los medicamentos prescritos por el médico. Resulta muy útil proporcionar al cuidador las instrucciones de la medicación y su pauta por escrito, siempre de la forma más sencilla y, en la medida de lo posible, bajo la forma de lista o rutina diaria. Dado el caso, es importante orientar la intervención realizada por el farmacéutico hacia la causa específica que origina falta de adherencia, de manera personalizada para que se ajuste a cada paciente; en estadios avanzados de la ELA, la falta de adherencia se relaciona con la disfagia, y puede plantearse adala adaptación de las formas farmacéuticas sólidas y convertirlas en preparaciones de fácil deglución (en aquellas en las que se pueda).

Durante el proceso terapéutico, el farmacéutico deberá asegurarse de que el paciente se involucre voluntariamente en su tratamiento y toma

la medicación de manera correcta (ya que únicamente así será efectivo), actuando como agente centinela ante posibles reacciones adversas¹³, contraindicaciones o interacciones farmacológicas que puedan emerger con cualquier medicamento, siendo fundamental evitar el consumo de medicamentos que no hayan sido prescritos por el médico (aunque sean de uso habitual).

A modo de recordatorio, el único fármaco autorizado para el tratamiento de la ELA, el riluzol, no es especialmente tóxico, siendo raros los efectos adversos graves. No obstante, en la evaluación de los pacientes debe tenerse en cuenta que algunos efectos adversos menos relevantes clínicamente pueden ser bastante comunes: la fatiga, la astenia, las náuseas y una elevación de los niveles de transaminasas; con menor frecuencia (1-10%) pueden aparecer diarrea, dolor abdominal, vómitos, cefalea, mareos, parestesia, somnolencia y dolor.

De forma concomitante, es especialmente frecuente el uso de amitriptilina, que presenta unos marcados efectos anticolinérgicos (sequedad permanente de boca, taquicardia, estreñimiento, etc.), o de antidepresivos ISRS, como el citalopram o la fluoxetina (que suelen caracterizarse por molestias digestivas, cefalea, etc.). Solo es aconsejable el uso de agentes mucolíticos, como la acetilcisteína, cuando la capacidad de toser del paciente no esté muy mermada. Es común, especialmente durante las fases más avanzadas, el uso de agentes hipnóticos, que pueden provocar somnolencia durante el día (por ello, se suele preferir el empleo de agentes de duración corta, como el zolpidem). Los antiseoretos gástricos, como la ranitidina o el omeprazol, son de uso habitual para reducir las potenciales consecuencias de un reflujo gastroesofágico. También se hace habitual el empleo de laxantes, para tratar el estreñimiento. Para una mayor información sobre reacciones adversas, contraindicaciones y potenciales interacciones de todos estos fármacos, se recomienda consultar fuentes especializadas, como la base de datos del conocimiento sanitario BOT PLUS.

¹³ Si durante la prestación de los servicios profesionales se detecta alguna reacción adversa a alguno de los tratamientos del paciente, el farmacéutico deberá notificarlo al Centro Autonómico de Farma-

covigilancia que corresponda, según la información que puede consultarse en el siguiente enlace: www.notificaram.es. El propio paciente o cuidador también pueden notificarlas.

IV. Asesoramiento a pacientes y cuidadores

Al ser la ELA una enfermedad que genera dependencia, produce en los afectados y/o sus cuidadores una sensación de soledad y de exclusión social. El soporte económico, sanitario, social y emocional por parte de los servicios sociales públicos y las asociaciones de pacientes son fundamentales en el proceso de la enfermedad. Desde la farmacia es importante aconsejar al cuidador sobre la **conveniencia de integrarse en asociaciones de pacientes**, que pueden ayudar en gran manera a la hora de conseguir un asesoramiento personalizado sobre las ayudas oficiales disponibles para hacer frente a los siempre onerosos cuidados requeridos por los pacientes. Las funciones sociales de información, orientación al ciudadano, colaboración en iniciativas sociales de promoción y organización de voluntariado, etc. deben orientarse a reducir esa sensación de exclusión social.

Tal y como se ha venido exponiendo, la figura del cuidador (reconocida Ley 39/2006, de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de Dependencia) es imprescindible para los enfermos de ELA: es el informador clave, quien supervisa, provee los cuidados y administra los tratamientos prescritos, y quien participa activamente en la toma de decisiones. Pero, hoy en día, en España, solo pocas familias (un 6% de los casos) se pueden permitir contratar a cuidadores externos y es un familiar quien la asume. A pesar de que la mayor parte de los afectados de ELA presentan un elevado grado de discapacidad física, solo un tercio dispone de un único cuidador, que normalmente es una mujer (75%), habitualmente la pareja, hijas o madres. O sea, en la mayoría de casos en nuestro país, es un familiar no profesional quien se encarga de los cuidados de los afectados de ELA

Resulta necesario, por tanto, vigilar la sobrecarga del cuidador principal, para lo cual el farmacéutico podrá recomendarle ciertas pautas:

- ✓ Tomarse un descanso en su rutina diaria;
- ✓ reforzar relaciones con otros miembros de la familia y amigos que actúen de soporte;
- ✓ acudir a grupos de autoayuda o terapia de grupo donde compartir experiencias;

- ✓ establecer tareas prioritarias, ya que no siempre podrá realizarlo todo;
- ✓ y realizar actividades gratificantes para uno mismo que le ayuden a recuperar energías.

Finalmente, el papel del farmacéutico resulta clave en la orientación a pacientes y cuidadores y los consejos sobre dónde acudir cuando son diagnosticados. En ese sentido, aunque la ELA debe atenderse en los servicios de neurología comunitarios, es importante la existencia de **unidades especializadas de ELA** para, entre otras funciones, garantizar una segunda opinión, que evite el retraso diagnóstico en casos complejos y pueda ofrecer o asesorar en la oferta de técnicas de tratamiento. Esas unidades especializadas suelen estar compuestas por un equipo experto de neurólogos que coordina al resto de especialidades que participan en el seguimiento/tratamiento del paciente: neumología, cardiología, rehabilitación, traumatología, otorrinolaringología, nutrición, genética, fisioterapia, servicios sociales, psiquiatría etc. Habitualmente compaginan la labor asistencial con la docencia y la investigación. Todos los especialistas evalúan al paciente en régimen de cita única y en el mismo espacio, registrando su evaluación en una hoja común de la historia clínica para evitar evaluaciones reiterativas al paciente y así emitir un informe único.

En 2006 se creó de manera oficial la Unidad de ELA y Otras Enfermedades de la Motoneurona del Hospital Carlos III, la primera Unidad en España. Desde entonces, se han creado varias más, cuyo listado puede consultarse en la página web de la Asociación Española de la ELA (<https://adelaweb.org/la-ela/unidades-de-ela/>).

El centro que clásicamente ha centralizado los estudios de pacientes con ELA Familiar en España se encuentra en la Unidad de ELA del Hospital 12 de Octubre, que desde el año 2006 ha pasado a constituir el Laboratorio de Investigación Sanitaria en ELA del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital 12 de Octubre "i+12".

Las ya mencionadas **organizaciones de lucha contra la ELA** juegan un papel muy importante en la orientación y apoyo a las personas enfermas y sus familiares, así como en el fomento de cualquier investigación relacionada con la patología (terapéutica, genética, farmacológica, etc.). Ayudarán a los pacientes a orientarse dentro de la complicada situación que están

viviendo e informarse sobre los recursos, ayudas y servicios disponibles cerca de su lugar de residencia. Ofertan, además, una amplia cartera de servicios, a domicilio y en sus propias sedes, como psicología, fisioterapia, logopedia, trabajo social, banco de ayudas o préstamo de productos de apoyo para la autonomía o voluntariado. También informan sobre los avances en

investigación y ensayos clínicos en marcha. En la actualidad, existen varias entidades de ámbito nacional y otras a nivel autonómico que prestan estos servicios a personas con ELA y a sus familiares, y se recogen en la siguiente **Tabla 2**.

Asociación	Logo	CCAA	Web
Fundación Francisco Luzón		Estatal	www.ffluzon.org
Plataforma de Afectados de ELA		Estatal	www.plataformaafectadosela.org
Asociación Española de ELA. ADELA		Estatal	www.adelaweb.org
Fundela		Estatal	www.fundela.es
Asociación ELA Andalucía		Andalucía	www.elaandalucia.es
AraELA. Asociación Aragonesa de Esclerosis Lateral Amiotrófica		Aragón	www.araela.org
ELA Principado		Principado de Asturias	www.ela-principado.es
ADELA Comunidad Valenciana. ADELA CV		Comunidad Valenciana	www.adela-cv.org
CanELA. Asociación Cantabra de Esclerosis Lateral Amiotrófica		Cantabria	www.facebook.com/AsociacionCanELA
Fundació Catalana d'Esclerosis Lateral Amiotrófica Miquel Valls		Cataluña	www.fundacionmiquelvalls.org/es
AdELAnte Castilla La Mancha		Castilla la Mancha	www.adelantelr.com
Asociación de Afectados por la Esclerosis Lateral Amiotrófica de Castilla y León. ELACyL		Castilla y León	www.elacyl.org
ELA Extremadura		Extremadura	
AgaELA. Asociación Galega de Afectados de Esclerosis Lateral Amiotrófica		Galicia	www.agaela.es
ADELA Madrid		Madrid	www.adelaweb.org
ELA Región de Murcia		Murcia	-
Asociación de Esclerosis Lateral Amiotrófica de Navarra. AdELA Navarra		Navarra	www.cocemfenavarra.es/entidades/adela
Asociación de Esclerosis Lateral Amiotrófica de Euskal Herria. ADELA Euskal Herria		País Vasco	www.adelauskalherria.com
ELA Islas Baleares		Baleares	-

Fuente: Fundación Luzón.

BIBLIOGRAFÍA

- Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P *et al.* EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2012; 19(3): 360-75. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03501.x
- Barrera Chacón JM, Boceta Osuna J, Benítez Moya JM, Caballero Eraso C, Camino León R, Díaz Borrego P *et al.* Documento de Consenso para la atención a los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud y Bienestar Social. Junta de Andalucía, actualización 2017. Disponible en: <http://www.elaandalucia.es/WP/wp-content/uploads/GUIA-ASISTENCIAL-ELA-revisi%C3%B3n-2017.pdf>
- Beauverd M, Mitchell JD, Wokke JH, Borasio GD. Recombinant human insulin-like growth factor I (rhIGF-I) for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 11: CD002064. DOI: 10.1002/14651858.CD002064.pub3.
- Camacho A, Esteban J, Paradas C. Fundación Española de Enfermedades Neurológicas. Informe de impacto social de la esclerosis lateral amiotrófica y las enfermedades neuromusculares. 2014. Disponible en: http://www.fundaciondelcerebro.es/docs/INFORME_ELA.pdf
- Carbonell JG. Minociclina para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica: ¿neuroprotectora o neurotóxica? Reflexiones sobre otro fracaso de la medicina traslacional. *Neurología.* 2008; 23(8): 484-93.
- Cudkovicz ME, Shefner JM, Schoenfeld DA, Zhang H, Andreasson KI, Rothstein JD *et al.* Trial of celecoxib in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* 2006; 60: 22-31. DOI: 10.1002/ana.20903
- Cudkovicz ME, van den Berg LH, Shefner JM, Mitsumoto H, Mora JS, Ludolph A *et al.* Dexamipexole versus placebo for patients with amyotrophic lateral sclerosis (EMPOWER): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2013; 12: 1059-67. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70221-7.
- Cuéllar Rodríguez S. Esclerosis Lateral Amiotrófica. *Panorama Actual Med.* 2013; 37(364): 479-96.
- Fundación Luzón. Fármacos contra la ELA: el Informe de la Fundación Luzón. 2017. Disponible en: <https://ffluzon.org/actualidad/farmacos-contra-la-ela/>
- Fundación Luzón. La ELA: una realidad ignorada. 2017. Disponible en: www.ffluzon.org/wp-content/uploads/2017/03/La-ELA-una-realidad-ignorada-A4-web.pdf
- Glass JD, Hertzberg VS, Boulis NM, Riley R, Federici T, Polak M, Bordeau J *et al.* Transplantation of spinal cord-derived neural stem cells for ALS. *Neurology.* 2016; 87(4): 392-400.
- Gordon PH, Moore DH, Miller RG, Florence JM, Verheijde JL, Doorish C *et al.* Efficacy of minocycline in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a phase III randomised trial. *Lancet Neurol.* 2007; 6(12): 1045-53. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70270-3
- Jaiswal MK. Riluzole and edaravone: A tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs. *Med Res Rev.* 2019; 39(2): 733-48. DOI:10.1002/med.21528.
- Lenglet T, Camdessanché JP. Amyotrophic lateral sclerosis or not: Keys for the diagnosis. *Rev Neurol (Paris).* 2017; 173(5): 280-87. DOI: 10.1016/j.neurol.2017.04.003.
- Lisle S, Tennison M. Amyotrophic lateral sclerosis: the role of exercise. *Curr Sports Med Rep.* 2015; 14(1): 45-6. DOI:10.1249/JSR.000000000000122
- López-Casero A, Peiró T, Escobar M, García A. La ELA: una realidad ignorada. Tu farmacéutico te acompaña. Ed. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/Ciudadanos/saludpublica/enfermedades-neurodegenerativas/Esclerosis-Lateral-Amiotrofica-ELA/Documents/2019-Guia-Formativa-ELA.pdf>
- Malek AM, Barchowsky A, Bowser R, Youk A, Talbott EO. Pesticide exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis of epidemiological studies: pesticide exposure as a risk factor for ALS. *Environ Res.* 2012; 117: 112-9. DOI: 10.1016/j.envres.2012.06.007.
- Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 3: CD001447. DOI: 10.1002/14651858.CD001447.pub3.
- Ministerio de Sanidad y Política Social (MSPS). Guía para la atención de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en España. 2009. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/docs/esclerosisLA.pdf>
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI). Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. 2016. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Est_Neurodegenerativas_APROBADA_C_INTERTERITORIAL.pdf
- Moore A, Young C, Hughes D. Health utilities and costs for motor neuron disease. *Value Health.* 2019; 22(11): 1257-65.
- Mora JS, Genge A, Chio A, Estol CJ, Chaverri D, Hernández M *et al.* Masitinib as an add-on therapy to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2020; 21(1-2): 5-14. DOI:10.1080/21678421.2019.1632346
- Mora JS, Salas T, Iváñez L, Fajardo ML, Hurtado F, Marín S *et al.* Situación Asistencial Sanitaria y Social de Pacientes con ELA: I. Proceso Diagnóstico y Asistencia Neurológica. 2008. Disponible en: <https://www.fundela.es/FilesRepo/H/B/5/Y/jyReqrdCLneu130.pdf>.
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). Esclerosis lateral amiotrófica. 2017. Disponible en: https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/esclerosis_lateral_amiotrofica.htm
- Nowicka N, Juranek J, Juranek JK, Wojtkiewicz J. Risk Factors and Emerging Therapies in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(11): 2616. DOI:10.3390/ijms20112616
- Oskarsson B, Gendron TF, Staff NP. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Update for 2018. *Mayo Clin Proc.* 2018; 93(11): 1617-28. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.04.007
- Pamphlett R, Ward EC. Smoking is not a risk factor for sporadic amyotrophic lateral sclerosis in an Australian population. *Neuroepidemiology.* 2012; 38(2): 106-13. DOI: 10.1159/000336013.
- Pastula DM, Moore DH, Bedlack RS. Creatine for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12: CD005225. DOI: 10.1002/14651858.CD005225.pub3.
- Petrov D, Mansfield C, Moussy A, Hermine O. ALS Clinical Trials Review: 20 Years of Failure. Are We Any Closer to Registering a New Treatment? *Front Aging Neurosci.* 2017; 9: 68. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00068.
- Saberi S, Stauffer JE, Schulte DJ, Ravits J. Neuropathology of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Its Variants. *Neurol Clin.* 2015; 33(4): 855-76. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.012.
- Salas T, Mora J, Esteban J, Rodríguez F, Díaz-Lobato S, Fajardo M. Spanish adaptation of the Amyotrophic Lateral Sclerosis Questionnaire ALSAQ-40 for ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler.* 2008; 9(3): 168-72.
- Spalloni A, Nutini M, Longone P. Role of the N-methyl-d-aspartate receptors complex in amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1832(2): 312-22. DOI: 10.1016/j.bbdis.2012.11.013.

- _ **Talbott EO, Malek AM, Lacomis D.** The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Handb Clin Neurol.* 2016; 138: 225-38. DOI: 10.1016/B978-0-12-802973-2.00013-6.
- _ **Wang H, O'Reilly ÉJ, Weisskopf MG, Logroscino G, McCullough ML, Thun MJ *et al.*** Smoking and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a pooled analysis of 5 prospective cohorts. *Arch Neurol.* 2011; 68(2): 207-13. DOI: 10.1001/archneurol.2010.367.
- _ **Wang MD, 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.* 2017; 61: 101-30. DOI: 10.1016/j.neuro.2016.06.015.
- _ **Wobst HJ, Mack KL, Brown DG, Brandon NJ, Shorter J.** The clinical trial landscape in amyotrophic lateral sclerosis-Past, present, and future. *Med Res Rev.* 2020; 10.1002/med.21661. DOI:10.1002/med.21661.