

## ¿Qué sabemos de la esclerosis lateral amiotrófica?

Silvia Alcalde Muñoz<sup>a,\*</sup> y Elena Pejenaute Labari<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Unidad de Atención Primaria Este. Centro de Salud Mar Báltico. Madrid. España.

<sup>b</sup>Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Unidad de Atención Primaria Este. Centro de Salud Mar Báltico. Madrid. España.

\*Correo electrónico: pymsl@hotmail.com; silvia.alcalde@salud.madrid.org

### Puntos clave

- La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad neurodegenerativa que implica pérdida progresiva de motoneuronas superiores e inferiores.
- Los únicos factores de riesgo establecidos son la edad avanzada, el sexo masculino y los antecedentes familiares. Se ha visto una mayor incidencia en deportistas profesionales, militares, fumadores y con infecciones virales previas, entre otros.
- El síntoma más característico es la debilidad muscular, asimétrica y distal, con afectación de eminencia tenar y músculos intrínsecos de la mano y de la flexión de cadera y tobillo. El 25% se presenta como un síndrome bulbar.
- No existe afectación sensorial, sensitiva, esfinteriana ni de pares oculomotores, pero hasta el 50% puede asociar demencia frontotemporal.
- A la exploración se observa hiperreflexia, reflejos patológicos (Babinski, *clonus*, palmomentoniano), atrofia muscular (mano simiesca, mano en garra, pie caído), hipotonía y fasciculaciones.
- El diagnóstico definitivo se basa en la identificación de signos de motoneurona superior e inferior a la exploración clínica o electrofisiológica en tres regiones anatómicas diferentes, descartando otros procesos simuladores (criterios de El Escorial y Airlie).
- El único fármaco que ha demostrado prolongar la supervivencia 2-3 meses es el riluzol, que reduce la neurotoxicidad inducida por glutamato y la muerte neuronal por entrada masiva de calcio.
- La supervivencia media se estima en torno a 3 años, y la causa fundamental de muerte es la patología respiratoria debido al aumento de secreciones y al riesgo de broncoaspiración.
- Las causas de desnutrición son múltiples (debilidad bulbar, disfagia, alimentación por terceras personas, índice de masa corporal bajo y menor actividad física); el estado nutricional y el peso son factores predictores de supervivencia.
- Dado que en la actualidad no se dispone de ninguna cura, lo más importante es un abordaje multidisciplinar y la planificación de cuidados para intentar lograr la mayor calidad de vida el mayor tiempo posible.

**Palabras clave:** Esclerosis lateral amiotrófica • Charcot • Motoneurona • Demencia frontotemporal • Riluzol.

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa, incluida dentro del grupo de enfermedades de la motoneurona, que resulta de la pérdida de neuronas motoras con afectación de la vía corticoespinal, bien a nivel de la primera motoneurona o motoneurona superior (MNS), en córtex y núcleos motores del tronco espinal, o a nivel de la segunda motoneurona o motoneurona inferior (MNI), en el asta anterior de la médula espinal<sup>1</sup>.

El término actual con el que se conoce a la enfermedad se debe a Jean-Martin Charcot (1825-1893), un neurólogo francés que trabajó durante 33 años en la clínica Salpêtrière de París, y cuyos estudios comprendidos entre 1865 y 1874<sup>2-5</sup> le permitieron establecer, a través de su famoso método anatomoclínico, la correlación entre las lesiones anatómicas del sistema nervioso central (SNC) que observaba en las autopsias de los pacientes que fallecían de la ELA (*endurecimien-*

to a la palpación a lo largo de todo el trayecto corticoespinal lateral, que impresionaba como gliótico o esclerótico, con palidez de la zona correspondiente en la médula por la pérdida de neuronas motoras) y las manifestaciones clínicas observadas durante la vida del paciente. Tan importante se consideran sus investigaciones que, en Francia, la SLA (de *Sclérose Latérale Amyotrophique*) aún se conoce como la “maladie” (o enfermedad) de Charcot, mientras que, en Estados Unidos, la ALS (*Amyotrophic Lateral Sclerosis*) se conoce también como enfermedad de Lou Gehrig, en honor al famoso jugador de béisbol de los Yankees de Nueva York, diagnosticado de ELA en 1939 y fallecido 2 años después. En el Reino Unido se usan las siglas MND (de *Motor Neuron Disease*) para referirse a ella<sup>6</sup>.

## Epidemiología

En Europa, su incidencia aproximada es de 2-3 personas por cada 100 000 habitantes al año, es menor en indios americanos y hasta 50-100 veces mayor en determinadas poblaciones del Oeste de Nueva Guinea, la Isla Guam del Pacífico Occidental y la Península Kii de la Isla de Honshu en Japón, donde se conoce globalmente como complejo parkinsonismo-demencia-ELA. Su prevalencia aproximada es de 8-10/100 000 personas<sup>6-8</sup>.

En España, la Sociedad Española de Neurología (SEN) estima que la ELA es la tercera enfermedad neurodegenerativa tras la demencia y la enfermedad de Parkinson, con una incidencia de tres casos nuevos al día, unos 900 al año y unos 3000 afectados en la actualidad<sup>9</sup>.

## Factores de riesgo

Los únicos establecidos para el desarrollo de la ELA son tres<sup>10,11</sup>: la *edad avanzada* (con una media de aparición en torno a los 50-75 años, rara antes de los 40 y después de los 80, lo que sugiere la idea de que, a diferencia del alzhéimer o el párkinson, la edad en la ELA no es sino uno de sus muchos factores de riesgo involucrados), el *sexo masculino* (con una relación 1,2-1,5 con respecto a mujeres) y la *historia familiar* de ELA (con riesgo incrementado de 3 a 10 veces).

## Factores genéticos

Hasta el 10-15% de los afectados por la enfermedad presentan al menos dos familiares de primer o segundo grado afectados (ELA familiar) frente al 90% restante (ELA esporádica). Los patrones de herencia varían en función de la mutación, aunque con frecuencia se trata de una herencia mendeliana con alta penetrancia. Se han descrito al menos unos 15 genes asociados (tabla 1), de los cuales hay tres fundamentalmente identificados<sup>12</sup>:

**TABLA 1. Genes conocidos por su implicación en la esclerosis lateral amiotrófica**

Subtipo de enfermedad	Gen	Locus	Proteína
ELA 1	SOD 1	21q22.11	Superóxido dismutasa 1
ELA 2 (forma juvenil)	ALS2	2q33-q35	Alsina
ELA 3 (autosómica dominante)	No documentado	18q21	No documentado
ELA 4 (infantoyjuvenil, progresión lenta, parálisis bulbar y musculatura respiratoria)	SEXT	9q34	Probable senataxina helicasa
ELA 5	No documentado	15q15.1-q21.1	No documentado
ELA 6	FUS	16p11.2	Fusionada en sarcoma
ELA 7	No documentado	20p13	No documentado
ELA 8	VAPB	20q13	Proteína B y C de membrana asociada a vesícula (VAMP)
ELA 9	ANG	14q11.1-q11.2	Angiogenina
ELA 10	TARDBP	1p36.22	Proteína 43 TAR de unión a DNA
ELA 11	FIG4	6q21	Fosfato de polifosfoinositida
ELA 12	OPTN	10p14	Optineurina
ELA 13	ATXN2	12q23-q24.1	Ataxina 2
ELA X	UBQLN2	Xp11.21	Ubiquitina 2
ELA con demencia frontotemporal	C9orf72	9p21.1	Proteína C9orf72 no caracterizada
ELA con miositis por cuerpos de inclusión	VCP	9p13	ATPasa transicional de retículo endoplásmico

ATP: adenosín trifosfato; ELA: esclerosis lateral amiotrófica.  
Adaptado de Hardiman O et al<sup>12</sup>.

**1. Isoenzima 1 de la Cu-Zn superóxido dismutasa (SOD).** La SOD 1 (cromosoma 21) es una de las tres isoenzimas de SOD responsable de la conversión de radicales libres a moléculas de O<sub>2</sub> y peróxido de hidrógeno. Se han identificado más de 170 mutaciones en ELA, sobre todo con herencia autosómica dominante, salvo D90A, que es la más frecuente, con herencia tanto dominante como recesiva. Las mutaciones de SOD 1 (10-20% de ELA familiar y 1-5% de esporádicas) implican ganancia de toxicidad debido a agregados proteicos y aumento de estrés oxidativo<sup>10</sup>.

**2. TAR DNA binding protein (TARDBP).** En condiciones normales, el gen *TARDBP* codifica la proteína TDP 43, localizada en el núcleo y que actúa como una proteína de unión a DNA y RNA, relacionada con la transcripción y procesamiento del RNA, y la estabilidad del RNA mensajero. Sus 30 mutaciones codificadas (5% de ELA familiar y 1% de la esporádica) conllevan fosforilación anormal y acúmulo en inclusiones citoplasmáticas ubiquitinadas de motoneuronas de pacientes con ELA familiar, esporádica y demencia frontotemporal (DFT)<sup>10</sup>.

**3. Cromosoma 9 open reading frame 72 (gen C9ORF72).** La mutación de este gen de función desconocida (que produce la expansión repetida del hexanucleótido GGGGCC) parece estar asociada a los fenotipos ELA y DFT, y se encuentra presente en el 20% de los casos de ELA de la península Kii comparado con el resto de Japón. Esta mutación implica menor cantidad de proteína funcional normal y ganancia de toxicidad al acumularse el RNA transcrito de la región repetida en el núcleo interfiriendo en la función celular<sup>10</sup>.

## Factores ocupacionales, ambientales y condicionantes de salud<sup>10,11</sup>

### Mayor riesgo de enfermedad

1. **Tabaco:** único probable, especialmente en mujeres posmenopáusicas.

2. **Índice de masa corporal (IMC) bajo:** considerado además factor pronóstico independiente.

3. **Excesiva forma física** y/o actividad física vigorosa.

4. **Deportistas profesionales** (atletas, futbolistas o jugadores de béisbol): resultados inconsistentes, con posibles traumatismos craneoencefálicos de repetición como causa subyacente. El diferente nivel de actividad (profesional frente a recreativa) también es importante, ya que el riesgo incrementado de ELA se observa en profesionales, pero no en aficionados<sup>13</sup>.

5. **Factores ocupacionales** (trabajadores del cuero, caucho, maquinaria, construcción, carpinteros, peluqueros, técnicos de laboratorio, médicos, enfermeras, pastores, veterinarios, industrias energéticas, soldadores): posible exposición a productos químicos, metales, pesticidas y campos electromagnéticos, aunque sin denominador común para todos ellos. Mención especial merece el *personal militar*<sup>14</sup>, donde el riesgo aumenta-

do de ELA se ha relacionado con la exposición a traumas físicos y/o psicológicos, virus y tóxicos medioambientales específicos de determinadas zonas sin haberse logrado establecer ninguna relación causal.

6. **Exposición a metales pesados:** *plomo* (niveles elevados tanto en sangre periférica como en hueso, bien por exposición medioambiental, bien por movilización ósea), *manganeso* (cruza la barrera hematoencefálica y se acumula en los tejidos nerviosos centrales con una vida media larga y mayor concentración en líquido cefalorraquídeo que en plasma, lo que sugiere el transporte desde la periferia a los tejidos nerviosos), *hierro* (cofactor en la regulación de la cadena transportadora de electrones en la mitocondria, su contenido en parénquima cerebral aumenta con la edad, y se ha descrito su acúmulo en otras enfermedades degenerativas y en el asta anterior de médula y corteza motora en el caso de la ELA), selenio, cobre, aluminio, arsénico, cadmio, cobalto, zinc, vanadio y uranio.

7. **Exposición a B-metilamino-L-alanina (BMAA)**, un aminoácido atípico propuesto para explicar la elevada incidencia de complejo ELA-parkinsonismo-demencia en el Pacífico Occidental. El BMAA tiene su origen en una planta llamada *Cycas micronesica*, y más concretamente en una cianobacteria producto de ella, propia de Guam, pero sin exclusividad. En un estudio se vio que el BMAA estaba más elevado en los tejidos cerebrales y medulares de pacientes con ELA o alzhéimer.

8. **Antecedente de infecciones virales previas:** *enterovirus* (incluyendo poliomielitis), *virus del herpes tipo 6* (riesgo de ELA incrementado hasta 3 veces), *virus del herpes tipo 8* (incremento de hasta 8 veces), *virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)* y *virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV-1)*, y *retrovirus humano endógeno tipo K (HERV-K)*, cuya presencia se ha visto aumentada en el suero, músculo y tejido cerebral *post mortem* de pacientes con ELA.

9. **Diabetes mellitus (DM) tipo 1** (triple de riesgo) y otras enfermedades autoinmunes<sup>15</sup>.

### Menor riesgo de enfermedad

1. *Asociado a incremento del consumo de antioxidantes, ya sean ácidos grasos poliinsaturados o suplementos de vitamina E* (este último asociado a riluzol no aumenta la supervivencia, pero sí parece implicar más tiempo en una fase intermedia de la enfermedad)<sup>10</sup>.

2. *Observado en DM tipo 2 y obesidad*, de cuya interesante relación inversa parten diferentes estudios sobre el efecto de estatinas y otros antidiabéticos orales como la pioglitazona (antioxidante y antiinflamatorio) en la progresión de la enfermedad, con resultados poco concluyentes<sup>15</sup>.

• Existe controversia entre el desarrollo de ELA y la exposición a pesticidas y campos electromagnéticos/electricidad, refutándose por el contrario su asociación positiva con el cáncer (incluyendo melanoma).

## Etiopatogenia

Es multifactorial, con una creciente evidencia de una compleja interacción entre vías moleculares y genéticas. De entre las múltiples teorías propuestas (el estrés oxidativo, la agregación proteica en neuronas y glía, que además es marcador de la enfermedad, la disfunción mitocondrial, la insuficiente liberación de factores neurotróficos, la activación de procesos proapoptóticos, alteraciones de la función *prion-like*, la degeneración de astrocitos y microglía, y disrupciones del transporte axonal anterógrado y retrógrado y/o de la estructura de los neurofilamentos), la más conocida y aceptada es la neurotoxicidad inducida por glutamato, principal neurotransmisor excitatorio del SNC, que se une a los receptores NMDA y AMPA en la membrana postsináptica. La sobreactivación excesiva de estos (especialmente NMDA) produce degeneración y muerte neuronal a través de la entrada masiva de calcio desde el espacio extracelular y la activación de mecanismos enzimáticos intracelulares (proteasas, fosfolipasas, endonucleasas, óxido nítrico sintetasas) que acelerarán la muerte celular programada. Esta teoría explica la muerte selectiva de las motoneuronas debido a su menor capacidad de tamponar el calcio al expresar menos proteínas que se unan a él<sup>6,10,16,17</sup>.

## Anatomía patológica<sup>7</sup>

### Hallazgos macroscópicos:

- Atrofia de la circunvolución cerebral precentral.
- Esclerosis y palidez de los tractos corticoespinales de la médula espinal.
- Adelgazamiento de los nervios hipoglosos y raíces ventrales espinales.
- Atrofia muscular.

### Hallazgos microscópicos:

- Degeneración y pérdida de más del 50% de las neuronas motoras del asta anterior medular y núcleos motores del tronco del encéfalo (respetando los responsables de movimientos oculares) y gliosis astrocitaria difusa en la sustancia gris medular.
- Inclusiones proteináceas ubiquitinadas TDP-43 positivas en las motoneuronas residuales.
- Como consecuencia de la desaparición de las motoneuronas se produce adelgazamiento de las raíces ventrales medulares, pérdida de mielina en nervios motores y un patrón característico de atrofia muscular por denervación.
- Pérdida de células de Betz en corteza motora cerebral y degeneración del haz corticoespinal en cordón lateral de médula, especialmente lumbosacra.

## Clínica<sup>7,17,18</sup>

La ELA se caracteriza por una degeneración de motoneuronas tanto a nivel superior como inferior. En el 75% de los pacientes, la enfermedad comienza de forma focal, distal y asimétrica, seguida de una progresión anatómica lógica a grupos contiguos de motoneuronas. En las extremidades superiores (EE. SS.), se afectan antes los músculos de la eminencia tenar y los intrínsecos de la mano que el tríceps y los flexores de los dedos (fases tardías), en parte debido al mayor número de conexiones corticoespinales y a una posible mayor susceptibilidad a la excitotoxicidad, con dificultad para coger objetos o abrocharse los botones de la camisa. En las extremidades inferiores (EE. II.), la afectación es más flexora (especialmente la flexión de la cadera y la dorsal del tobillo, lo que puede comportar, en el último caso, esguinces repetidos) que extensora, y distal antes que proximal.

### Afectación de motoneurona superior

- En la MNS, la debilidad muscular (que se produce por la pérdida del control inhibitorio que ejerce la vía corticoespinal sobre la MNI que inerva la musculatura antagonista) se manifiesta como torpeza y menor destreza motora, espasticidad (por ausencia de relajación de musculatura antagonista), y rigidez en navaja (resistencia anormal al inicio de la exploración que luego cede bruscamente) afectando a musculatura antigravitatoria.

- A la exploración física, lo característico es encontrar la hiperreflexia (por pérdida de control por parte de MNS) con aumento del área reflexógena, reflejos poliginéticos (una percusión produce varias contracciones) y presencia de reflejos patológicos tanto en EE. II. (Babinski, hasta en el 50% de los casos y *clonus*, tanto rotuliano como aquileo) como en EE. SS. (Hoffmann y Rossolimo: flexión de los dedos al percutir la cara palmar del dedo medio o pinzando la uña del pulgar con la mano semiflexionada y reflejo palmo-mentoniano, o contracción del músculo mentoniano con el rascado de la palma), aunque en fases iniciales, lo más frecuente es el hallazgo de reflejos vivos sin lo anteriormente descrito.

### Afectación de motoneurona inferior

- El síntoma más relevante es la debilidad muscular, valorada mediante el Test muscular manual o TMM (tabla 2), y se manifiesta con la pérdida de más del 50% de neuronas motoras.
  - Destaca la atrofia muscular por denervación, que puede objetivarse en la eminencia tenar (mano simiesca), músculos interóseos (mano en garra), lengua y EE. II. (pie caído).
  - En la exploración física se observa hipotonía, arreflexia, calambres musculares y fasciculaciones, uno de los hallazgos más destacados en la ELA sin ser patognomónicos de la enfermedad (pueden aparecer en otros casos de denervación como radiculopatías o neuropatías axonales periféricas), que

**TABLA 2. Escala de valoración del test muscular manual**

0: No hay contracción muscular
1: Hay contracción muscular pero no movimiento
2: Movimiento incompleto contra gravedad
3: Movimiento completo contra gravedad, pero no contra resistencia
4: Fuerza disminuida contra resistencia
5: Fuerza muscular normal
Adaptado de la Guía para la atención de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en España <sup>17</sup> .

**TABLA 3. Signos y síntomas de lesión de motoneurona superior e inferior**

	Monotoneurona superior	Motoneurona inferior
Síntomas	Torpeza y menor destreza motora Espasticidad y rigidez	Debilidad muscular (TMM) Atrofia muscular
Signos	Hiperreflexia Reflejos patológicos: • EE. II.: Babinski/clonus • EE. SS.: Hoffmann, Rossolimo, palmomentoniano	Hipotonía y arreflexia Fasciculaciones, calambres musculares
EE. II.: extremidades inferiores; EE. SS.: extremidades superiores; TMM: test muscular manual. Adaptado de la Guía para la atención de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en España <sup>17</sup> .		

se observan en el músculo en reposo con una frecuencia baja e irregular y se repiten en intervalos de 1 y 5 segundos, sin que el paciente sea consciente de ellas y pudiendo preceder a la debilidad. En la tabla 3 se resumen los signos y síntomas de afectación de MNS e inferior.

### Síndrome bulbar (por afectación de la vía corticobulbar)

Puede ser el inicio de la enfermedad en el 25% de los casos (especialmente en mujeres ancianas), caracterizado por

disfagia (al principio para líquidos), disartria (semanas o meses después), disfonía e incontinencia emotiva con risa y llanto espasmódicos, aunque con matices según se acompañe de síntomas de MNS (disartria espástica, lentitud, voz distorsionada) o de MNI (disartria flácida, voz nasal por debilidad palatina y ronquera y atrofia lingual). La exploración física revela debilidad de los músculos faciales, una lengua espástica, débil, atrófica y con fasciculaciones, y un reflejo mandibular exaltado. Las complicaciones comprenden pérdida de peso y episodios frecuentes de tos, sialorrea e incremento de neumonía aspirativa.

No suelen existir alteraciones sensitivas, sensoriales, esfinterianas, de pares oculomotores ni deterioro cognitivo, aunque hasta el 20-50% de los pacientes con ELA cumplen criterios de *demenia frontotemporal* (DFT). Los trastornos neuropsicológicos más frecuentes son la *disfunción ejecutiva*, los *problemas de atención* (procesamiento de la información enlentecida, incapacidad para atender a más de una cuestión a la vez o evitar las interferencias del entorno), los *fallos mnésicos* y la *alteración del lenguaje y la personalidad*, encontrándose inclusiones citoplasmáticas intraneuronales TDP 43 ubiquitín positivas en la mayoría de casos de ELA y en más de la mitad de los pacientes con DFT. Los estudios con SPECT (tomografía de fotón único) o PET (tomografía por emisión de positrones) muestran hipoactividad en córtex frontal, áreas prefrontales, sistema límbico y tálamo, no existiendo correlación entre la afectación cognitiva y el resto de la clínica neurológica típica de la ELA<sup>12,19</sup>.

## Variantes clínicas

Se destacan tres fenotipos principales según el grado de afectación de MNS o MNI (tabla 4): la esclerosis lateral primaria (con afectación casi exclusiva de MNS), la atrofia muscular progresiva (con afectación casi exclusiva de MNI) y la parálisis bulbar progresiva (con predominio de los síntomas bulbares)<sup>17,20</sup>.

**TABLA 4. Variantes clínicas de esclerosis lateral amiotrófica**

Tipo	Afectación	Comentarios	Supervivencia media
ELA clásica	Motoneurona superior (MNS) + motoneurona inferior (MNI)	Es la más frecuente	3-5 años
Esclerosis lateral primaria (ELP)	MNS	Muchos pacientes pueden desarrollar datos (clínicos o en la electromiografía) de MNI	20 años (si no progresan a ELA)
Atrofia muscular progresiva (AMP)	MNI	La evolución a ELA es variable	Típicamente 5-10 años, pero un porcentaje sobrevive hasta 20 años
Parálisis bulbar progresiva	Bulbar (pares craneales IX, X y XII) y MNI ± MNS	Causa más frecuente de muerte: neumonía por aspiración	2-3 años
Adaptado de Hardimann O et al <sup>12</sup> .			



TABLA 5. Criterios diagnósticos para la esclerosis lateral amiotrófica

Criterios	El diagnóstico de ELA requiere	Diagnóstico definitivo	Diagnóstico probable	Diagnóstico posible	Diagnóstico de sospecha
De El Escorial (1994)		Signos de MNS + MNI en tres regiones		Signos de MNS + MNI (Airlie contempla tanto los clínicos como los electrofisiológicos en una región espinal)	Signos de MNI en 2-3 regiones
De Airlie (1998)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Signos/síntomas de MNS</li> <li>2. Signos/síntomas de MNI</li> <li>3. Curso progresivo</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los de El Escorial</li> <li>• Signos MNS + MNI (clínicos o electrofisiológicos) en región bulbar y 2 espinales</li> </ul>	Signos (tanto clínicos como electrofisiológicos) de MNS + MNI en dos regiones, con signos de MNS rostral a los de MNI	Signos de MNS en dos o más regiones Signos MNI rostral a los de MNS	No aplicables

MNI: motoneurona inferior; MNS: motoneurona superior; Regiones: bulbar, cervical, torácica y lumbosacra.  
Adaptado de Hardiman O et al<sup>12</sup>.

## Diagnóstico

Es fundamentalmente clínico, basado en los criterios de El Escorial, desarrollados en 1994 y revisados en 1998 bajo la denominación de Airlie (tabla 5) con apoyo de pruebas electrofisiológicas y la exclusión mediante pruebas de laboratorio, de neuroimagen y/o estudio de líquido cefalorraquídeo de otros procesos que podrían “simular” o explicar los hallazgos clínicos o electrofisiológicos encontrados (tablas 6-8). El diagnóstico definitivo requiere la identificación de signos de MNS y MNI a la exploración clínica o electrofisiológica en tres regiones anatómicas diferentes<sup>12,17,21</sup>.

Los hallazgos patológicos típicos observados en el estudio electromiográfico comprenden la evidencia de denervación activa (en forma de ondas agudas positivas, fibrilaciones y potenciales de fasciculación) y denervación crónica (potenciales grandes de unidad motora que no pueden explicarse por la lesión de un solo nervio, raíz o plexo). Los potenciales de fibrilación y las ondas positivas agudas pueden no desarrollarse hasta que no se produce la pérdida de un tercio de las motoneuronas, aunque su presencia en músculos clínicamente normales puede facilitar un diagnóstico precoz<sup>7,12,17,22</sup>.

TABLA 6. Pruebas indicadas ante la sospecha de esclerosis lateral amiotrófica

Pruebas de laboratorio	Estudios de imagen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bioquímica completa con glucosa, función renal, hepática y tiroidea, iones (sodio, potasio, cloro, calcio y fósforo), creatina cinasa (CK) y lactato deshidrogenasa (LDH)</li> <li>• Ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub></li> <li>• Hemograma completo</li> <li>• Reactantes de fase aguda: velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR)</li> <li>• Electroforesis e inmunoglobulinas séricas</li> <li>• Pruebas no treponémicas: VDRL (<i>venereal disease research laboratory</i>)</li> <li>• Serología de <i>Borrelia</i>, VIH y estudio de celiacía cuando esté indicado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiografía posteroanterior y lateral de tórax</li> <li>• Tomografía axial computarizada (TAC) y/o resonancia magnética (craneal, cervical, torácica, lumbar)</li> </ul> <p><b>Estudio de líquido cefalorraquídeo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recuento celular, proteínas, glucosa</li> <li>• Si está indicado: bandas oligoclonales</li> </ul> <p><b>Neurofisiología</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morfología de la unidad motora</li> <li>• Velocidad y presencia de bloqueo focal de conducción nerviosa</li> <li>• Amplitudes sensitivas y motoras</li> <li>• Signos de denervación</li> </ul>

Adaptado de Hardiman O et al<sup>12</sup>.

TABLA 7. Enfermedades: diagnóstico diferencial

<p><b>Enfermedades hereditarias</b></p> <p>Enfermedad de Huntington Atrofia muscular espinobulbar o enfermedad de Kennedy Paraparesia espástica hereditaria Distrofia muscular facioescapulohumeral Déficit de hexosaminidasa</p> <p><b>Enfermedades estructurales</b></p> <p>Tumores Enfermedades cerebrovasculares Mielopatía posradioterapia y/o plexopatía Mielopatía cervical espondilítica Siringomielia</p>	<p><b>Enfermedades tóxico-metabólicas</b></p> <p>Hipertiroidismo Hiperparatiroidismo Intoxicación por metales pesados</p> <p><b>Enfermedades inmunes/inflamatorias</b></p> <p>Esclerosis múltiple Miastenia grave Síndromes paraneoplásicos Polineuropatía desmielinizante crónica inflamatoria Polimiositis Miositis por cuerpos de inclusión</p>	<p><b>Otras enfermedades neurodegenerativas</b></p> <p>Degeneración corticobasal Atrofia multisistémica Parálisis supranuclear progresiva Enfermedad de Parkinson</p> <p><b>Otras enfermedades de la motoneurona</b></p> <p>Esclerosis lateral primaria Atrofia muscular progresiva Atrofia muscular espinal Atrofia muscular pospolio Fasciculaciones benignas Enfermedad de Hirayama (mielopatía cervical juvenil y de miembros superiores)</p>
--	--	---

Adaptado de Hardiman O et al<sup>12</sup>.

TABLA 8. Trastornos que pueden simular signos y síntomas de esclerosis lateral amiotrófica

Signos y síntomas			
MSN + MNI	MNS	MNI	Bulbares
Mielopatía cervicolumbar Síndromes paraneoplásicos Infecciones (VIH, sífilis, borreliosis) Tirotoxicosis Hiperparatiroidismo Déficit de vitamina B <sub>12</sub> Siringomielia Afectación tumoral de médula cervical Intoxicación por plomo Paraproteinemias Electrocución	Mielopatía cervical Malformación de Arnold Chiari Paraparesia espástica (hereditaria/HTLV-1) Tumores del TE o raquídeos Malformaciones vasculares medulares Esclerosis múltiple	Poliomielitis aguda Atrofia espinal Síndrome pospolio Fasciculaciones benignas Enfermedad de Kennedy Síndromes linfoproliferativos Intoxicación por plomo Déficit de hexosaminidasa Tras RT	Malformación de Arnold Chiari Siringobulbia Enfermedad de Kennedy Tumores del foramen magno

ELA: esclerosis lateral amiotrófica; MNI: motoneurona inferior; MNS: motoneurona superior; TE: tronco del encéfalo; RT: radioterapia.  
Adaptado de la Guía para la atención de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en España<sup>17</sup>.

## Tratamiento

En el momento actual no se dispone de ningún tratamiento curativo, por lo que mientras se investigan diferentes dianas terapéuticas, el objetivo, una vez realizado el diagnóstico, es intentar prolongar la vida con la mejor calidad y el mayor tiempo posible. Para ello es necesario mediante un abordaje multidisciplinar establecer desde el inicio un plan de cuidados que incluya voluntades anticipadas (mediante un Documento de Instrucciones Previas que deberá revisarse periódicamente), el tratamiento de las complicaciones y el inicio de cuidados paliativos en fase terminal<sup>17</sup>.

### Tratamiento de la enfermedad

El único tratamiento aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) es el riluzol, licenciado desde 1996, cuyo mecanismo de acción consiste en la reducción de la excitotoxicidad inducida por glutamato. Es el único que a dosis diarias de 100 mg parece haber demostrado prolongar la supervivencia 2-3 meses. Un incremento de dosis solo tenía como consecuencia un mayor número de efectos secundarios: diarrea, náuseas, vómitos, anorexia, mareo y somnolencia. Se ha descrito la elevación de transaminasas (hasta cinco veces de alanina aminotransferasa) sin gran trascendencia clínica (transitoria y reversible), por lo que se recomienda realizar pruebas de función hepática antes del inicio del tratamiento, mensualmente durante los tres primeros meses y posteriormente trimestral<sup>17,23</sup>.

### Tratamiento de las complicaciones asociadas

#### Respiratorias<sup>12,17,24</sup>

- Los problemas respiratorios constituyen la principal causa de ingreso hospitalario y de mortalidad en los enfermos con ELA, por lo que la valoración respiratoria de forma periódica es sumamente importante, con uso de antibióticos, mucolíticos y expectorantes y la vacunación de neumococo y gri-

pe anual como intento de yugular/minimizar al máximo las infecciones.

- En fases tardías se produce la debilidad de la musculatura respiratoria, con la consiguiente disnea, ortopnea e hipercapnia (cefaleas matutinas, somnolencia). Si se produce debilidad bulbar y/o diafragmática, el resultado es una tos menos efectiva, con incremento de secreciones y riesgo de aspiración y sobreinfección, principal causa de muerte.

- Si el paciente cumple las debidas indicaciones (hipercapnia, capacidad vital forzada menor del 50%, presión inspiratoria nasal o SNIP (*sniff nasal inspiratory pressure*), menor del 60% y/o desaturaciones nocturnas por debajo del 90%) puede ser candidato a la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) mediante BiPAP (*bilevel positive airway pressure* o presión positiva a dos niveles), única que ha demostrado utilidad, incluyendo mejor supervivencia frente a riluzol si existe buena tolerancia al inicio de los síntomas, especialmente en pacientes con disfunción bulbar. Con un mínimo de 4-5 horas diarias mejora el intercambio gaseoso, la calidad del sueño, puede mejorar la cognición y ayuda a estabilizar el peso.

#### Nutricionales<sup>12,17</sup>

- Las causas de desnutrición en la ELA son múltiples: debilidad bulbar, disfagia, menor autonomía por parte del paciente y alimentación por terceras personas, hipermetabolismo, IMC bajo y menor actividad física con menores requerimientos nutricionales. El estado nutricional y el peso son factores predictores de supervivencia, de tal forma que un IMC por debajo de 18,5-20 kg/m<sup>2</sup> o una pérdida de peso mayor o igual a un 10% son indicativos de déficit nutricional, por lo que se recomienda monitorizar el peso en cada visita.

- Si el paciente presenta disfagia leve, la adecuación de texturas (fragmentar las comidas, utilizar alimentos de fácil masticación y movilización con la lengua) y los cambios posturales pueden ser suficientes.

- Si la vía oral no es posible o se detectan signos importantes de desnutrición, puede plantearse la gastrostomía percutánea, que asegura la nutrición sin demostrar mejorar la calidad de vida ni la supervivencia en comparación con la vía oral. No hay criterios definitivos para su planteamiento, aunque se debe realizar en formas bulbares con capacidad vital forzada (CVF) menor del 50% y/o antes de pérdida de peso mayor o igual al 5-10%, puesto que su presencia se asocia a mayor mortalidad en el primer mes tras la gastrostomía.

### Tratamiento sintomático<sup>17,25</sup>

**Sialorrea** (multifactorial: mal cierre de labios, pobre control postural de la cabeza, pérdida de la autonomía sobre la deglución), con riesgo de estomatitis e infecciones fúngicas: amitriptilina (25-50 mg, 2-3 veces al día, inicio nocturno), atropina sublingual en gotas, butilescopolamina, antihistamínicos, etc. Si todo fracasa, se puede infiltrar toxina botulínica en las glándulas salivales para disminuir el exceso de salivación.

**Dolor y calambres musculares** (40-70% en fases avanzadas), más por inmovilización o deformidades articulares que por la propia enfermedad. Puede tratarse con fisioterapia, diazepam, analgésicos menores o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) asociados o no a relajantes musculares, antiespásticos o inyecciones de toxina botulínica.

**Espasticidad:** debe tratarse de forma lenta y progresiva para evitar empeorar la disfagia o la función ventilatoria. Se recomienda baclofeno (15 mg/día en tres tomas), tizanidina (6-24 mg/día) y fisioterapia.

**Labilidad emocional:** amitriptilina (50-75 mg/día), inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), y si fracasan, levodopa (control de risa y llanto espasmódicos).

**Depresión:** más frecuente al inicio de la enfermedad sin correlación entre los síntomas y la duración de la enfermedad ni la pérdida de capacidades físicas. La depresión mayor es poco frecuente, sin aumentar en las fases avanzadas ni terminales. Los antidepresivos más utilizados son amitriptilina e ISRS.

**Insomnio** (hasta un 50%): amitriptilina, hipnóticos (zolpidem) o benzodiazepinas (diazepam, lorazepam).

**Estreñimiento:** más por inmovilidad y efecto farmacológico. Se debe realizar un tacto rectal para descartar impactación fecal, aumentar la ingesta de líquido y uso de laxantes estimulantes de peristaltismo (senósidos), osmóticos (lactulosa) o de acción local (enemas, supositorios de glicerina).

### Cuidados paliativos<sup>17,26</sup>

- Tienen como objetivos básicos el control de los síntomas, el apoyo emocional al paciente y su familia y su bienestar y calidad de vida, respetando en todo momento la autonomía del paciente.

- Control de síntomas, que en fases avanzadas de la enfermedad suelen ser:

- Dolor: de etiología multifactorial (espasticidad, calambres, contracturas, inmovilidad) y cuyo manejo debe iniciarse siguiendo la escalera analgésica de la OMS, empezando el tratamiento con analgésicos, que pueden combinarse con relajantes musculares o antiespásticos (baclofeno).

- Disnea (en más de la mitad de los casos), para cuyo alivio pueden usarse benzodiazepinas (sobre todo si asocia ansiedad); opiáceos (morfina), asociada a midazolam en caso de mal control nocturno; clorpromazina si hay agitación importante, y oxigenoterapia según cada caso (teniendo en cuenta que en el caso de hipoventilación puede acelerar el coma hipercápnico).

- Aumento de secreciones respiratorias (100% en fase final), para lo que puede utilizarse butilescopolamina (buscapina) subcutánea, además de los fármacos de elección para el manejo de la disnea, que es una de sus consecuencias.

### Pronóstico<sup>12</sup>

La supervivencia media desde el inicio de los síntomas hasta la muerte oscila entre 27 y 43 meses, con una tasa media de supervivencia a los 5 años del 25%, y a los 10, del 5%. La causa habitual del fallecimiento es una insuficiencia respiratoria asociada o no a bronconeumonía.

Entre los factores de peor pronóstico (tabla 9) se incluye una edad avanzada al inicio de los síntomas, un compromiso precoz de la función respiratoria, un intervalo breve desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico o el inicio en forma de síndrome bulbar y una necesidad rápida de asistencia médica. Para la medición del empeoramiento funcional en la ELA se utiliza la *ALS Functional Rating Scale* (ALSFRS),

**TABLA 9. Indicadores pronósticos de la esclerosis lateral amiotrófica**

#### Buen pronóstico

Menores de 50 años  
Forma de inicio: miembros inferiores  
Intervalo desde los primeros síntomas hasta el diagnóstico largo  
Cuidados multidisciplinarios  
En el caso de variantes; pie o brazo caídos, solo signos/síntomas de MNS o MNI

#### Mal pronóstico

Mayores de 65 años  
Forma de inicio: síndrome bulbar y/o afectación respiratoria  
Intervalo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico breve  
Malnutrición  
Deterioro de la función ejecutiva  
Rápido empeoramiento medido por la ALS-FRS (*ALS Functional Rating Scale*)  
Capacidad vital forzada (CVS) < 50%  
Presión inspiratoria nasal o *sniff nasal inspiratory pressure* (SNIP) menor de 40 cmH<sub>2</sub>O

MNI: motoneurona inferior; MNS: motoneurona superior.  
Adaptado de Hardiman O et al<sup>12</sup>.



una escala que puntúa 12 ítems de 0 a 4 en función del grado de incapacidad (discurso, salivación, deglución, escritura, actividades básicas de la vida diaria, marcha, subir escaleras, disnea, ortopnea, insuficiencia respiratoria...)<sup>27,28</sup>.

## Conclusión

La ELA es una enfermedad del SNC caracterizada por una degeneración progresiva de las motoneuronas superiores e inferiores, que produce una debilidad motora progresiva que, en sus fases tardías, afecta a la autonomía, respiración, deglución y comunicación oral, presentando el paciente cada vez mayor dependencia para la realización de las actividades básicas, hasta que se produce el fallecimiento, en la mayoría de los casos unos 3 años de media desde el inicio de los síntomas, por insuficiencia respiratoria. El difícil diagnóstico, debido a la ausencia de sospecha, la heterogeneidad en la forma de presentación, la coexistencia de otras enfermedades y la ausencia de hallazgos radiológicos o pruebas diagnósticas que la confirmen, supone un retraso en el inicio del tratamiento y planificación de cuidados, con la consecuente disminución de la supervivencia y calidad de vida. Por eso, el papel del médico de atención primaria es fundamental, no solo como puerta de entrada al sistema sanitario, sino por la continuidad y longitudinalidad de la atención y la posibilidad de prolongar la autonomía del paciente y su permanencia en el ámbito familiar el mayor tiempo posible, además de intentar mejorar el diagnóstico precoz en un intento de reducir errores diagnósticos y tratamientos innecesarios.

## Conflicto de intereses

Los autores que han participado en la elaboración de este documento no han recibido financiación de entidades públicas o privadas para llevarlo a cabo.

## Bibliografía

1. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2011;377:942-55.
2. Charcot JM, Joffroy A. Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lésions de la substance grise et faisceaux antérolatéraux de la moelle épinière. *Arch Physiol Norm Pathol (Paris)*. 1869;1:354-7.
3. Charcot JM. De la sclérose latérale amyotrophique. *Prog Med*. 1874;2:325-455.
4. Rowland LP. How amyotrophic lateral sclerosis gets its name: the clinical-pathologic genius of Jean-Martin Charcot. *Arch Neurol*. 2001;58:512-15.
5. Goetz CG. Amyotrophic lateral sclerosis: early contributions of Jean-Martin Charcot. *Muscle Nerve*. 2000;23:336-43.
6. Gordon PH. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An update for 2013 Clinical Features, Pathophysiology, Management and Therapeutic Trials. *Aging Dis*. 2013;4:295-310.
7. Shaw PJ. Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la motoneurona. En: Cecil y Goldman, eds. *Tratado de Medicina Interna*. 24.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2013. p. 2347-51.
8. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chio A, Mitchell D, Swingler RJ, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:385-90.
9. Sociedad Española de Neurología (SEN). Día internacional de la ELA. En *Notas y Comunicados de Prensa*. 18 de junio de 2015. Disponible en: <http://www.sen.es/saladeprensa/np.htm>
10. Ingre C, Roos PM, Piehl F, Kamel F, Fang F. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Epidemiol*. 2015;7:181-93.
11. Armon C. An evidence-based medicine approach to the evaluation of the role of exogenous risk factors in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2003;22:217-28.
12. Hardiman O, Van den Berg L, Kiernan MC. Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2011;7:639-49.
13. Beghi E, Logroscino G, Chio A, Hardiman O, Millul A, Mitchell D, et al. Amyotrophic lateral sclerosis, physical exercise, trauma and sports: results of a population-based pilot case-control study. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010;11:289-92.
14. Horner RD, Kamins KG, Feussner JR, Grambow SC, Hoff-Lindquist J, Harati Y, et al. Occurrence of amyotrophic lateral sclerosis among Gulf War veterans. *Neurology*. 2003;61:742-9.
15. Lekoubou A, Matsha TE, Sobngwi E, Kengne AP. Effects of diabetes mellitus on amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *BMC Res Notes*. 2014;7:171.
16. Esteban J. Bases patogénicas de la enfermedad de motoneurona. *Unidad de ELA. Jornada técnica y de divulgación sociosanitaria*. Madrid: Hospital 12 de Octubre; 2015.
17. Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía para la atención de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en España. Madrid: Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad; 2009.
18. Brown Jr RH. Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la neurona motora. En: Harrison. *Principios de Medicina Interna*. 18.ª ed. New York: McGrawHill; 2012. p. 3345-51.
19. Strong MJ. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009;10:131-6.
20. Rowland LP, Mitsumoto H, Przedborski S. Amyotrophic lateral sclerosis, progressive muscular atrophy, and primary lateral sclerosis. En: Rowland LP, Pedley TA, eds. *Merritt's Neurology*. 12.ª ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2010. P. 802-8.
21. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000;1:293-9.
22. Daube JR. Electrodiagnostic studies in amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders. *Muscle Nerve*. 2000;23:1488-502.
23. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD001447.
24. Hardiman O. Management of respiratory symptoms in ALS. *J Neurol*. 2011;258:359-65.
25. Miller RG, Jackson CE, Kasarkis EJ, England JD, Forshe D, Johnston W, et al. Practice parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (and evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2009;73:1227-33.
26. Bede P, Olliver D, Stodart J, van den Berg L, Simmons Z, O Brannagáin D, et al. Palliative care in amyotrophic lateral sclerosis: a review of current international guidelines and initiatives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:413-8.
27. Traynor BJ, Zhang H, Shefner J, Cudkovicz ME. Functional outcome measures as clinical trial endpoints in ALS. *Neurology*. 2004;63:1933-5.
28. ALS CNTF Treatment Study (ACTS) Phase I-II Study Group. The Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale. Assessment of activities of daily living in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Arch Neurol*. 1996;53:141-7.