

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado  
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

# Análisis descriptivo de la población de pacientes diagnosticados de Esclerosis Lateral Amiotrófica en Álava y Alto Deba entre 2012 y 2016

Egilea /Autor:  
Andoni Ochoa de Alda López de Munain  
Zuzendaria / Director/a:  
Gonzalo González Chinchón

# ÍNDICE

<b>Introducción</b> .....	<b>1</b>
Epidemiología .....	1
Anatomía patológica y patogenia.....	2
Etiología y factores de riesgo.....	3
Expresión clínica: variabilidad fenotípica .....	6
Pronóstico y factores pronósticos .....	10
Diagnóstico .....	11
Manejo .....	12
<b>Objetivos</b> .....	<b>13</b>
<b>Material y métodos</b> .....	<b>13</b>
<b>Resultados</b> .....	<b>16</b>
Supervivencia y factores pronósticos .....	17
Factores de riesgo o de interés en la fisiopatología de la enfermedad .....	21
<b>Discusión</b> .....	<b>24</b>
Incidencia y prevalencia de ELA en la OSI Araba y en la OSI Debagoiena .....	24
Expresión de la ELA en el entorno de OSI Araba y OSI Debagoiena. Características de nuestra muestra .....	25
Supervivencia de los pacientes afectos de ELA en nuestro medio .....	26
ELA y metabolismo .....	27
Antecedentes traumatológicos en los enfermos de ELA de nuestro medio .....	29
<b>Conclusión</b> .....	<b>30</b>
<b>Bibliografía</b> .....	<b>31</b>
<b>Anexo I: Criterios del Escorial</b> .....	<b>34</b>



## **1. INTRODUCCIÓN**

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a las motoneuronas superiores e inferiores a nivel de la médula espinal, la corteza cerebral y el tronco del encéfalo. La clínica consiste en una debilidad muscular que progresa hasta una parálisis total que produce una dependencia absoluta de los cuidadores. También existe un deterioro progresivo de las funciones deglutoria y respiratoria, la cual es habitualmente la responsable de la muerte del paciente en un periodo que puede durar de 3 a 5 años desde el inicio de los síntomas. La percepción y la cognición suelen estar preservadas.

Descrita por Charcot en 1874, en los tratados clásicos de neurología la ELA aparecía como una entidad homogénea que cursaba con afectación selectiva de la primera y segunda motoneurona. Sin embargo, los avances en el conocimiento de la enfermedad han revelado que la ELA es una entidad muy heterogénea en cuanto a etiología, formas de presentación, curso pronóstico, alteraciones genéticas, alteraciones anatómo-patológicas y también en cuanto a su relación con otras enfermedades neurodegenerativas como son la demencia fronto-temporal o el Parkinson.

### **1.1. EPIDEMIOLOGÍA**

La incidencia de ELA no varía demasiado entre los países occidentales. En Europa la incidencia media por 100.000 habitantes/año es de 2,08 y la prevalencia media de 5,4 por 100.000 habitantes<sup>1</sup>. Los hombres tienen un mayor riesgo de padecerla, situándose el ratio hombre/ mujer entre 1,2-1,5<sup>2</sup>.

Recientes estudios han revelado un aumento de la mortalidad por ELA durante las últimas décadas en Suecia, Finlandia, Noruega, Francia y Estados Unidos entre otros muchos países, si bien son necesarias más investigaciones para descartar explicaciones alternativas a este aumento. Existe un foco geográfico de la ELA en la Isla de Guam y la península Kii de la isla Honshu de Japón, donde la prevalencia es entre 50 y 100 veces mayor que en el resto del mundo y aparece en el contexto del

llamado complejo ELA-Parkinson-Demencia<sup>2</sup>. Las causas de ésta agregación y de la elevada incidencia permanecen desconocidas.

Alrededor del 10-15% de los pacientes de ELA tienen algún familiar de primer o segundo grado afecto, considerándose como formas familiares de la enfermedad; el resto de enfermos, en los cuales no se identifican antecedentes familiares, se consideran formas esporádicas<sup>2</sup>.

La edad es uno de los pocos factores de riesgo establecidos de padecer ELA; siendo rara antes de los 40 años y aumentando exponencialmente la incidencia hasta situar su pico entre los 70-79 años. La edad media de inicio de los síntomas se sitúa en torno a los 58-63 años para la ELA esporádica y en torno a los 40-60 años para las formas familiares<sup>2</sup>.

## **1.2. ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA**

En la ELA hay pérdida neuronal en corteza motora, asta anterior de médula y los núcleos motores del tronco cerebral, excepto los oculomotores. La degeneración neuronal se acompaña de gliosis, esferoides axonales en las raíces motoras, pérdida de axones motores en los nervios y desmielinización de la vía piramidal que predomina distalmente, fenómeno descrito como en *dying back*. El núcleo de Onuf que inerva el esfínter externo del ano también está conservado. Toda esta afectación neuronal produce atrofia neurógena en el músculo<sup>3</sup>.

Desde el punto de vista neuropatológico la ELA es una proteinopatía caracterizada por inclusiones citoplasmáticas ubiquitinizadas en neuronas motoras y glía. Pero también en este aspecto existe heterogeneidad, ya que el tipo de inclusión implicada puede variar. En la mayoría de formas la proteína acumulada es TDP-43, pero en las mutaciones de SOD1 por ejemplo, gen más frecuentemente asociado a las formas familiares, es la proteína del mismo nombre la que se acumula<sup>2</sup>

No existe una explicación aceptada sobre por qué son las neuronas motoras, y no otro tipo de neuronas, las que acumulan estas inclusiones y acaban degenerándose. Al igual que sucede con otras enfermedades neurodegenerativas, se postula que a la ELA le subyace una alteración metabólica sistémica en la que existen defectos en el

metabolismo y utilización de la glucosa. En el caso particular de la ELA esta alteración llevaría a una dependencia de la energía obtenida del tejido adiposo, y a una rápida depleción de las reservas energéticas y falta de producción de ATP. Esto causaría un estado de hiperexcitabilidad en las neuronas motoras, lo que por una parte conduciría a su degeneración y denervación del músculo, y por otra aumentaría las demandas metabólicas del organismo produciendo un círculo vicioso que conduciría a la muerte neuronal progresiva. Este aumento patológico de las demandas energéticas se traduce en un estado de hipermetabolismo<sup>4</sup>.

### **1.3. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO**

El origen de la ELA es a todas luces multicausal. Un reciente estudio sobre varias poblaciones europeas reveló a través de un modelo matemático que la patogénesis de la ELA, al igual que la de muchos cánceres, podría ser un proceso de varios pasos en el que se combinarían predisposición genética y exposiciones ambientales. En dicho estudio se postulaba que el número promedio de pasos hasta generar la enfermedad sería de 6, pudiendo ser mayor o menor<sup>5</sup>. Esto explicaría, por ejemplo, por qué ciertas mutaciones genéticas asocian un debut más precoz de la enfermedad; según el modelo esto se debería a que estos pacientes requerirían menos pasos para generarla. Este modelo también es consistente con que mutaciones de las que una persona es portadora desde el nacimiento no generen enfermedad hasta su vejez, o incluso puedan no generarla nunca; lo que apoya la necesidad de exposiciones ambientales clave durante la vida para dar lugar a la ELA. Esta idea nos lleva a buscar factores de riesgo que puedan predisponer a la aparición de la enfermedad.

Se han postulado muchos factores como posibles predisponentes a padecer ELA, pero lo cierto es que los únicos factores de riesgo aceptados en la actualidad son la edad, el sexo masculino y la historia familiar de ELA<sup>2</sup>.

#### **1.3.1. Factores de riesgo genéticos<sup>2</sup>**

Las dos principales alteraciones genéticas responsables de las formas familiares de ELA son las mutaciones en los genes C9ORF72 y SOD1, pero en menor medida hay muchos otros genes implicados, algunos ejemplos son: TARDBP, ALSINA, FUS, 18q21, SETX, 15q15... Los modelos de herencia en las formas familiares varían

para cada mutación, pero en general son de tipo mendeliano y de alta penetrancia. Aun así, tal y como hemos mencionado anteriormente, es posible que estas mutaciones requieran determinadas exposiciones ambientales para generar la enfermedad; como demuestran estudios recientes con portadores de la misma mutación C9ORF72 (de alta penetrancia) en los que algunos pacientes desarrollaban ELA y otros no la desarrollaban nunca. Con todo, los estudios de heredabilidad revelan que alrededor de un 60% del riesgo de padecer ELA está genéticamente determinado y el restante 40% se atribuye a factores ambientales<sup>6</sup>.

### **1.3.2. Factores de riesgo de estilo de vida<sup>2</sup>**

Entre los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida el más aceptado es el hábito tabáquico; curiosamente algunas investigaciones apuntan a que sólo actuaría como factor de riesgo entre las mujeres, especialmente post-menopáusicas, pero no entre los hombres. En cuanto a los hábitos dietéticos, se ha asociado el consumo de antioxidantes como la vitamina E y los ácidos grasos poliinsaturados con un menor riesgo de desarrollar ELA.

Se ha observado que los pacientes de ELA suelen venir de tener un mayor nivel de actividad física y menor índice de masa corporal. En cuanto a la actividad física, un estudio longitudinal Sueco observó que un mayor nivel de actividad física a los 18 años se relacionaba con un mayor riesgo de padecer ELA. Así mismo, se ha postulado que existe un mayor riesgo de padecer ELA entre los atletas profesionales o aquellos que practican actividad física vigorosa, pero un menor riesgo de padecerla en aquellos deportistas que practican deporte como forma de ocio. Sobre el IMC, estudios de longitudinales y de cohortes han relacionado un menor IMC con un mayor riesgo de padecer ELA y peor pronóstico.

### **1.3.3. Disfunción metabólica en el ELA**

Conviene traer a colación el hecho de que se ha observado que los pacientes afectos de ELA son hipermetabólicos. Era conocido que los pacientes de ELA sufrían una reducción progresiva de masa corporal, lo cual se percibía como resultado de la atrofia muscular que caracteriza a la enfermedad. No obstante, varios estudios han confirmado que esta reducción se relaciona en un alto porcentaje de los pacientes con

signos de mayor gasto energético basal; lo cual ha sido denominado como hipermetabolismo sistémico<sup>4</sup>. El que condiciones que fomentan la demanda y agotamiento de recursos energéticos, tales como el ejercicio físico intenso, dietas adelgazantes o el bajo IMC, se hayan relacionado con un mayor riesgo de padecer ELA, apoya la idea de que existe una disfunción metabólica que forma parte del proceso de la enfermedad.

En estudios con roedores se ha comprobado que la modificación de los principales genes responsables del ELA familiar, el SOD1 y el TDP-43, producen un aumento del gasto energético y pérdida de peso en los ratones, a causa de defectos en el metabolismo de glúcidos y lípidos en tejido graso, hígado y tejido muscular. En humanos se han observado cambios estructurales en el hígado de los pacientes afectados de ELA, siendo la esteatosis hepática más frecuente que entre la población general. Respecto al tejido muscular, a pesar de que la debilidad responde principalmente a la denervación, se ha observado que existe una disfunción en la glucólisis muscular que puede contribuir a la fisiopatología de la enfermedad. En relación al tejido adiposo, se ha observado que los pacientes de ELA tienen adipocitos de mayor tamaño que la media en su tejido subcutáneo. También se ha observado que en los pacientes afectados de ELA aparecen deficiencia de hormona del crecimiento, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperlipidemia y reducción del IMC, como parte del proceso de la enfermedad<sup>4</sup>.

Por último, para dejar clara la estrecha relación entre ELA y metabolismo, hay que subrayar la relación que guarda con patologías metabólicas como la diabetes tipo 1 y tipo 2 y la obesidad. Por una parte, parece que la diabetes tipo 1 triplica el riesgo de padecer ELA. Por otra parte la diabetes tipo 2 y la obesidad han sido relacionadas con un menor riesgo de desarrollar la patología, aunque aún no queda claro si este supuesto efecto protector se debe a la neuroprotección ejercida por ciertos antidiabéticos orales tales como la pioglitazona. Tampoco queda clara la relación entre el uso de estatinas y el riesgo de progresión del ELA<sup>2</sup>.

### **1.3.4. Factores de riesgo ambientales<sup>2</sup>**

En cuanto a posibles factores de riesgo ambientales hay que subrayar que se ha observado una mayor incidencia de ELA entre las siguientes profesiones: carpinteros, trabajadores de cabina de avión, trabajadores de la construcción, electricistas, granjeros, peluqueros, pintores, técnicos de laboratorio, trabajadores en piel, mecánicos, personal militar, profesionales de la salud, trabajadores de plantas de producción de energía, tabacaleros, pastores, veterinarios, soldados, trabajadores de metalurgia... Todos ellos tienen en común la potencial exposición a alguna de las toxas ambientales que detallaré a continuación.

Por una parte sí que se ha observado una leve asociación estadística entre exposición a altos niveles de radiación electromagnética y la ELA. También se han observado niveles elevados de plomo en sangre de pacientes con ELA; así como niveles elevados de manganeso, selenio, hierro, cobre o aluminio en el LCR de dichos pacientes. Pesticidas como los organoclorados, peritroides, herbicidas y fumigantes también han sido asociados con el mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Por último La  $\beta$ -metilamino-L-alanina (BMAA), producto del metabolismo de ciertas cianobacterias, también ha sido relacionada con el desarrollo de ELA y se postula que sea la responsable de la mayor incidencia en la zona geográfica del pacífico oeste.

### **1.4. EXPRESIÓN CLÍNICA: VARIABILIDAD FENOTÍPICA<sup>7</sup>**

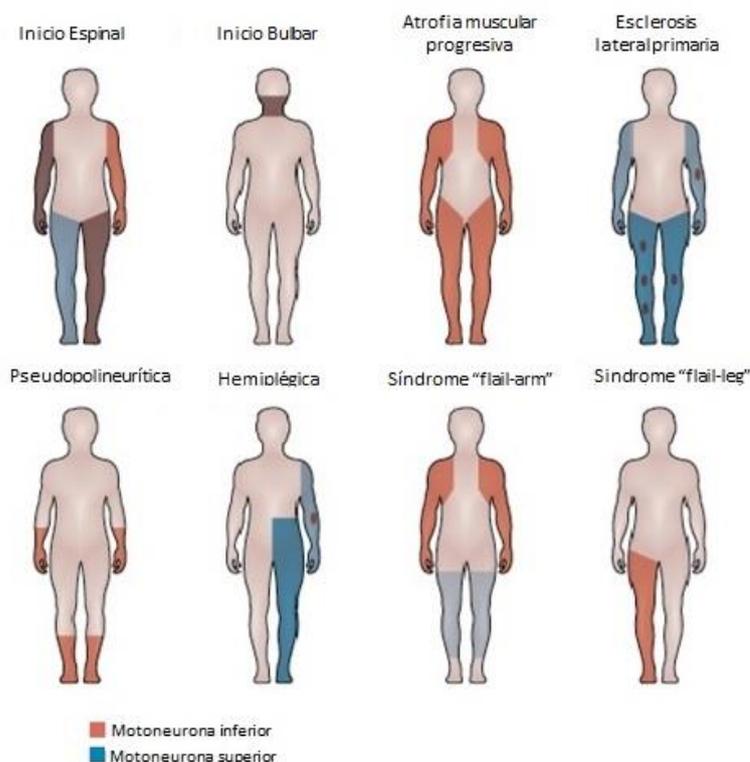
Aunque la misma entidad anatómo-patológica es compartida por todas, existe una gran heterogeneidad entre las diferentes formas de presentación del ELA, lo cual se debe probablemente a su ya mencionado origen multicausal. El principal interés en definir las formas clínicas de esta enfermedad se debe a que se han observado diferencias pronósticas entre unas y otras, las cuales sobre todo residen en la localización de inicio de los síntomas. Aun así, la variabilidad fenotípica del ELA va mucho más allá del lugar de debut de los síntomas, en la que también cobran relevancia la edad de inicio, la neurona motora mayormente implicada (superior o inferior), su carácter familiar o esporádico, la afectación o no de otros sistemas etc.

Como ya hemos dicho, el principal factor pronóstico en cuanto a la clínica, y por ello más útil de cara a la estratificación en los ensayos clínicos, es el lugar de inicio; en función al cual se definen principalmente dos formas: la ELA de inicio espinal y la ELA de inicio bulbar. La ELA de inicio espinal es la más frecuente y conlleva un mejor pronóstico. Suele debutar como una debilidad asimétrica indolora en los miembros y al examen clínico suele revelar atrofia, fasciculaciones, hiperreflexia o hipertonia, dependiendo de si predomina la clínica de primera o segunda motoneurona. La forma de inicio bulbar se suele dar en cerca del 20% de los pacientes, debutando como disartria, disfagia o fasciculaciones linguales. Su pronóstico es peor dado que se suelen producir aspiraciones, problemas nutricionales y problemas respiratorios de manera precoz. Originalmente se consideraba que esta forma de inicio, más frecuente en mujeres, era una entidad separada del ELA, y se la llamó parálisis bulbar progresiva; aún hoy se sigue utilizando esta terminología para referirse a ella. Se calcula que en un 3-5% de los pacientes existe una tercera forma de inicio denominada respiratoria, que es más frecuente en varones y en la cual se observan disnea y/o ortopnea con leves o incluso ausentes síntomas bulbares o espinales.

En cuanto a la sintomatología de primera o segunda motoneurona hay que subrayar que para confirmar el diagnóstico de ELA según los “Criterios del Escorial” se deben objetivar síntomas de afectación a ambos niveles de la vía motora; considerándose de neurona motora superior la hiperreflexia y la hipertonia, y de inferior la debilidad muscular, la amiotrofia, las fasciculaciones y la hiporreflexia. Es por ello que se describen como entidades separadas de la ELA la esclerosis lateral primaria, en la cual la afectación sería exclusiva de motoneurona superior, y la atrofia muscular progresiva, en la que sólo se afectaría la inferior. Aun así, se ha observado que a largo plazo los pacientes afectados de AMP y ELP acaban desarrollando en cierta medida afectación de ambas neuronas motoras, por lo que se considera que constituyen los extremos de un amplio espectro de expresiones fenotípicas del ELA en la que puede predominar la sintomatología de motoneurona superior o inferior. Al igual que ocurre con la forma de inicio del ELA, el interés en definir a qué nivel de la vía motora se localiza la lesión reside en su diferencia en el pronóstico; ya que aquellos pacientes afectados de esclerosis lateral primaria viven bastante más (6 años

en promedio, con un 30% por encima de los 10 años) que aquellos con ELA definido o afectación exclusiva de la motoneurona inferior, teniendo estos últimos una supervivencia levemente superior a los afectados de ambas.

Figura 1. Formas de presentación de ELA según Swinnen et al.<sup>7</sup>



Dentro de las formas de presentación de la ELA en las que predominan los signos de motoneurona inferior, además de la AMP existen otras entidades con un curso particular. Una de ellas es el síndrome de diplejía braquial, también llamado *flail-arm syndrome*, o síndrome del hombre en barril, en la que existe una afectación de MNI limitada a miembros superiores durante al menos 12 meses; es mucho más frecuente en varones y su supervivencia es ligeramente superior a la de la ELA clásica. Aún más raros que este síndrome y análogos a este son los síndromes de *flail-leg*, en el que la afectación de MNI se limita por un tiempo a miembro inferior, y el de la cabeza caída (*drop-head*), en el que la afectación es exclusiva por un tiempo de los músculos extensores del cuello. También existe una forma pseudopolineurítica de ELA en la que afectación predominante es de MNI y se localiza en zonas distales de miembros superiores e inferiores.

Dentro de las formas de predominio de motoneurona superior también se describe una forma particular llamada hemipléjica en la que la clínica puede ser extremadamente asimétrica. Esta suele empezar como una afectación de MNS en miembro inferior que progresa a miembro superior y a hemicara ipsilaterales.

La edad de inicio habitual del ELA se sitúa entre los 50 y los 70 años, pero el debut puede darse a cualquier edad. Las formas que debutan antes de los 25 años se denominan ELA juvenil y se relacionan con las mutaciones ALS2, SETX y FUS.

Sobre los antecedentes genéticos del ELA y su expresión fenotípica hay que decir que los grupos ELA esporádica y ELA familiar no encierran una determinada forma de presentación, prueba de ello es que incluso entre familiares enfermos portadores de la misma mutación pueden existir grandes diferencias en cuanto a síntomas y pronóstico. Aun así, determinados genotipos asocian con mayor frecuencia diferentes formas de presentación, algunos ejemplos son la mutación C9orf72, la cual se asocia a inicio bulbar, y la mutación en SOD1, que por el contrario casi nunca inicia con síntomas bulbares.

#### **1.4.1. Afectación neurológica multisistema**

Clásicamente se ha considerado que la ELA era una enfermedad que afectaba de manera aislada a las neuronas motoras. Hoy en día ya sabemos que esta enfermedad puede asociar otras afectaciones neurológicas, destacando entre todas ellas el deterioro cognitivo.

El deterioro cognitivo que sufren los pacientes se debe a cambios degenerativos que se producen en la quinta capa del lóbulo fronto-temporal, cumpliendo el 25% de los pacientes criterios clínicos para el diagnóstico de demencia fronto-temporal, generalmente en su variante comportamental. Síntomas sutiles como apatía, desinhibición o pequeñas alteraciones del lenguaje son todavía más frecuentes entre los afectados por ELA. Además de la manifestación conjunta de síntomas, que en ambas patologías se puedan observar inclusiones de TDP43, y que existan genes, como el C9orf72, que puedan dar origen a ambas han hecho considerar que la DFT forma un continuo con el ELA; pudiendo diferenciarse formas puras de ELA y DFT, y formas intermedias en las que hay componentes de una o de otra en mayor o menor

medida. No obstante, hay que subrayar que en los pacientes enfermos de ELA, donde lo más llamativo es la afectación motora, el deterioro cognitivo, que suele ser leve o se hace evidente en estadios avanzados de la enfermedad, suele pasar desapercibido en los exámenes clínicos habituales, y por ello no es frecuente que se llegue al diagnóstico conjunto de ELA y DFT.

Además del deterioro cognitivo, de manera infrecuente, también pueden acompañar a la ELA afectación extrapiramidal, cerebelar, sensorial y/o autonómica.

### **1.5. PRONÓSTICO Y FACTORES PRONÓSTICOS**

Aproximadamente el 50% de los pacientes afectados de ELA mueren en menos de 30 meses desde el inicio de los síntomas; siendo la causa de muerte principal la insuficiencia respiratoria<sup>2</sup>. De todas maneras, según la fuente consultada, la media de supervivencia varía entre 20 y 48 meses, quedando clara la gran variabilidad pronóstica que puede llegar a existir entre los pacientes afectados de ELA<sup>8</sup>. Esto deja patente la necesidad de identificar factores pronósticos que orienten a los enfermos y a los profesionales de la salud a la hora de enfrentar la enfermedad.

La edad de inicio de los síntomas es un fuerte factor pronóstico, siendo menor la supervivencia en aquellos que debutan más tarde. Los pacientes que debutan antes de los 40 años tienen una mayor supervivencia, que suele ser incluso mayor a los 10 años; por otra parte, aquellos que debutan después de los 80 tienen una supervivencia menor a los 2 años<sup>8</sup>.

Como es lógico, las formas de inicio bulbar y respiratorio son de peor pronóstico respecto a la forma de inicio espinal. A su vez, las formas de afectación puramente de primera motoneurona son de mejor pronóstico que las de predominancia de segunda motoneurona o que las formas clásicas de ELA con afectación de ambas. Las formas combinadas de ELA y demencia fronto-temporal también presentan un peor pronóstico, probablemente debido a la peor adaptación a la ventilación mecánica no invasiva y a la gastrostomía<sup>7,8</sup>.

Múltiples estudios han revelado que la medida de la progresión de síntomas de la enfermedad en un momento puntual en el tiempo es un factor pronóstico

independiente. Las medidas de progresión de la enfermedad que se han relacionado con una mayor o menor supervivencia han sido la FVC y la puntuación obtenida de la escala revisada de valoración funcional de ELA, ALSFRS-R en sus siglas en inglés, en la que se pregunta al paciente sobre diferentes síntomas y capacidades <sup>8</sup>.

En la bibliografía hay referencias de diferentes valores analíticos que se han relacionado con el pronóstico de la enfermedad y que pueden ser medidos en la práctica clínica diaria, si bien requieren de mayor estudio para ser confirmados. Por una parte, un estudio con 369 pacientes objetivó un aumento de supervivencia en los pacientes con un ratio LDL/HDL elevado <sup>8</sup>. Esto podríamos relacionarlo con la mayor disponibilidad de lípidos para abastecer las necesidades aumentadas de energía. Por otra parte, otro estudio con 512 pacientes en los que se midieron de forma seriada los niveles séricos de creatin kinasa reveló que era un valor pronóstico independiente, siendo mejor la supervivencia en aquellos que tenían niveles más altos de la enzima<sup>9</sup>.

## **1.6. DIAGNÓSTICO<sup>10</sup>**

La valoración clínica es la base actual del diagnóstico de la enfermedad. Sólo la evolución de los síntomas al cabo de meses o años confirma las sospechas iniciales de ELA, sin que existan pruebas complementarias que den el diagnóstico de forma precoz; lo que provoca que desde los síntomas iniciales al diagnóstico transcurra una media de 15 meses. La valoración clínica consiste en objetivar signos progresivos de afectación de neurona motora superior e inferior, sin ninguna otra explicación posible. Estos hallazgos se confirman mediante un estudio neurofisiológico.

Así mismo, durante los meses previos al diagnóstico de certeza, se emplean diferentes pruebas complementarias (RNM, punción lumbar, estudios analíticos ampliados...) para descartar patologías que se incluyen en el diagnóstico diferencial inicial; tales como: alteraciones estructurales del sistema nervioso central, síndromes paraneoplásicos, enfermedades autoinmunes, miopatías... etc.

### **1.6.1. Escala del Escorial**

La escala del Escorial es la escala de referencia mundial para el diagnóstico definitivo de la enfermedad. En ella se establecen 4 categorías diagnósticas (ELA posible, probable, probable con respaldo analítico y definida) en base a hallazgos clínicos y/o neurofisiológicos de afectación de primera y segunda motoneurona. La escala del Escorial se adjunta en el **Anexo I**.

### **1.7. MANEJO**

El único tratamiento etiológico aprobado para el tratamiento del ELA es el Riluzole a 100mg/día, siendo el aumento producido en la supervivencia de 2-3 meses según estudios de clase I<sup>11</sup>. Ante esto es el tratamiento paliativo el que adquiere protagonismo en el manejo de los enfermos de ELA, el cual se basa en el mantenimiento del soporte ventilatorio, el soporte nutricional y asistencia a la actividad; alarga la supervivencia y es considerado un tratamiento modificador de la enfermedad<sup>8</sup>.

Está demostrado que los equipos multidisciplinares pueden prolongar la supervivencia. Es por ello que en el Hospital Universitario de Álava existe desde hace años una vía clínica de ELA, que coordina a los servicios de Cuidados Paliativos, Neurología, Neumología, Digestivo y Nutrición para ofrecer a los pacientes una atención específica en la que se vigilan y se van atajando los diferentes problemas de salud que acontecen en estos pacientes<sup>10</sup>.

## **2. OBJETIVOS**

El objetivo de este trabajo es recoger y analizar los datos de los pacientes afectos de ELA a los que ha tenido acceso el servicio de neurología del Hospital Universitario de Álava durante los años 2012-2016 para observar la incidencia y prevalencia de la enfermedad en las áreas sanitarias de OSI Araba y OSI Debagoiena, saber cuáles son las formas de presentación de la enfermedad en nuestro medio y conocer la supervivencia que tienen estos pacientes, tanto en general como por grupos fenotípicos y en función a los diferentes factores pronósticos propuestos por la bibliografía. Además, se pretende buscar los factores de riesgo y/o factores relacionados con la fisiopatología de la enfermedad, propuestos por la bibliografía, en nuestra muestra de pacientes.

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

La muestra referida en este estudio corresponde a los pacientes con sospecha clínica de ELA que consultaron en el Servicio de Neurología del Hospital Universitario de Álava durante los años 2012-2016. La población a la que tiene acceso dicho servicio es la de los habitantes de las Organizaciones Sanitarias Integradas (OSI) de los territorios de Álava y Alto Deba. Para la obtención de datos se revisaron las historias clínicas de dichos pacientes; tanto los informes procedentes del servicio de neurología, como los emitidos por los servicios de cuidados paliativos y nutrición del mismo hospital. La revisión de los datos en la historia clínica se realizó en presencia del tutor y bajo su supervisión, sin escribir nada en la historia clínica. Los datos se recogieron en una base de datos desagregada.

En la base de recogida de datos de la muestra se recogieron la fecha de nacimiento, la fecha de muerte, fecha de la primera consulta en el servicio de neurología, la fecha de inicio de los síntomas referida por el paciente y la fecha de diagnóstico de ELA. Se estableció como fecha de diagnóstico el momento en el que el paciente cumplía criterios para entrar en las categorías diagnósticas de ELA clínicamente probable, ELA clínicamente probable con apoyo de exámenes complementarios o ELA clínicamente definida según los criterios del Escorial. A los pacientes con esclerosis lateral primaria, al no entrar en ninguna de estas categorías, se les asignó como fecha

de diagnóstico el momento en el que la sospecha clínica por parte del neurólogo era la suficiente para que se le ofreciera al paciente el riluzole y se le derivara a cuidados paliativos. A los pacientes que cumplían criterios para la categoría diagnóstica de ELA clínicamente posible no se les asignó fecha de diagnóstico.

También se recogieron el lugar de inicio de los síntomas y el fenotipo de la enfermedad. Con el objetivo de simplificar la exposición de datos los fenotipos se agruparon en 4 categorías generales: bulbares, esclerosis lateral primaria, espinal de inicio lumbar y espinal de inicio cervical. En esta última categoría se incluyeron tanto aquellos que empezaron con síntomas en miembros superiores como aquellos que empezaron con síndrome “*drop-head*”. Los subtipos de atrofia muscular progresiva, hemipléjica y pseudopolineurítica se incluyeron en los grupos de inicio espinal cervical o lumbar en función a la localización inicial de los síntomas.

En busca de los factores de riesgo y factores relacionados con la fisiopatología propuestos por la bibliografía se recogieron diferentes antecedentes personales y familiares, en aquellos casos en los que fue posible: antecedentes personales de enfermedades metabólicas como diabetes mellitus o hipercolesterolemia, antecedentes familiares de enfermedades neurodegenerativas como ELA, Parkinson o demencia, antecedentes de enfermedades e intervenciones quirúrgicas traumatológicas y antecedentes de exposición ocupacional a tóxicos.

También se recogieron los siguientes factores pronósticos: la puntuación obtenida en la escala ALSFRS-R en el momento de derivación a paliativos, los valores de CPK cerca de la fecha de diagnóstico, la pérdida de peso previa, el IMC en el momento de derivación al servicio de nutrición y el IMC al año desde entonces, y si usaron o no ventilación mecánica no invasiva y/o gastrostomía durante la etapa final de la enfermedad.

Para calcular las tasas de prevalencia e incidencia brutas se tuvo en cuenta el número de pacientes con diagnóstico, la fecha de diagnóstico y se tomó como población de referencia la suma de las poblaciones del OSI Araba y OSI Debagoina de 2013<sup>12,13</sup>. Sólo se calcularon las incidencias brutas correspondientes a los años 2014, 2015 y

2016, ya que se consideró que no estaban recogidos todos los casos de años anteriores.

En busca de diferentes tipos de evolución en función a forma fenotípica y a otros factores pronóstico se hicieron análisis de comparación entre grupos y de correlación entre variables cualitativas en pacientes fallecidos (n=18) y pacientes con evolución superior a los 4 años (n=15). En este último con la intención de identificar factores de buen pronóstico. El análisis estadístico se hizo mediante el programa G-Stat 2.0.1. Para la comparaciones de la variable supervivencia en meses se optó por los test no paramétricos; concretamente se usó el test estadístico de Mann-Whitney para la comparación entre 2 grupos y el test estadístico de Kruskal-Wallis para la comparación entre 3 o más grupos. Para establecer la correlación entre variables cuantitativas se tomó como referencia el coeficiente  $\rho$  de Spearman.

#### 4. RESULTADOS

Se registraron 48 pacientes en total, 40 de ellos cumpliendo, al menos, criterios diagnósticos para ELA clínicamente probable y 8 con criterios de ELA clínicamente posible según la escala de categorías diagnósticas del Escorial. De todos ellos 30 estaban en seguimiento y 18 habían fallecido para el momento de registro en la base de datos.

De los 30 pacientes en seguimiento 22 tenían diagnóstico probable de ELA según los criterios diagnósticos del Escorial, dando una tasa de prevalencia bruta para los territorios de Álava y Alto Deba de 6,3 casos/100.000 habitantes.

El número de casos diagnosticados y las tasas de incidencia brutas correspondientes a los años 2014-2016 se detallan en la **Tabla 1**. Fuera del cálculo de la incidencia queda el año 2017 en el que ya se han diagnosticado 2 casos y quedan en estudio otros 8 pendientes de confirmarse. También quedan fuera, por no tener la certeza de que el registro de casos haya sido completo los años 2013 (con 3 casos en la muestra), 2012 (4 casos), 2011 (2 casos), 2010 (1 caso) y también un caso de larga supervivencia diagnosticado en 2005.

**Tabla 1. Número de casos y tasas de incidencia bruta de ELA en el OSI Araba y OSI Debagoiena en el periodo 2014-2016.**

Año	Casos diagnosticados	Tasa de incidencia bruta
2014	9	2,6 por 100.000 Personas/año
2015	10	2,86 por 100.000 Personas/año
2016	8	2,3 por 100.000 Personas/año

La edad media de inicio de los síntomas de los pacientes de la muestra fue de 63 años, 61,5 para los hombres y 66,5 para las mujeres. No se encontraron diferencias entre la edad media de diagnóstico de las formas familiares y las formas esporádicas. El ratio hombre mujer general fue de 2,43:1. En cuanto a los fenotipos, las formas espinales cervical (15 casos) y lumbar (20 casos) fueron las más frecuentes, suponiendo en total un 73% de la muestra.

La composición de la muestra por fenotipos, así como la edad media de inicio, tiempo medio hasta el diagnóstico desde el momento de inicio de los síntomas y el ratio hombre mujer para cada fenotipo se detallan en la **Tabla 2**. Como se puede observar hay una clara predominancia en varones, excepto en los tipos bulbar y esclerosis lateral primaria. También se observa como la edad media de inicio de las formas bulbares es ligeramente mayor a las demás. En cuanto al retraso en el diagnóstico no existen grandes diferencias entre formas fenotípicas.

**Tabla 2. Composición en sexo, edad media de inicio de los síntomas y retraso medio en el diagnóstico desde el inicio de los síntomas de los pacientes de la muestra general y por fenotipos.**

	Todos	Bulbar	Cervical	Lumbar	EL Primaria
Número total	48	9 (18,75%)	15 (31,25%)	20 (41,6%)	4 (8,3%)
Hombres	34 (70,8%)	5	12	15	2
Mujeres	14 (29,2%)	4	3	5	2
Ratio H/M	2,43:1	1,25:1	4:1	3:1	1:1
Edad media de inicio	63	68,2	59	64,2	59,6
Retraso en el diagnóstico (meses)	13,2	13,2	13,2	13	14

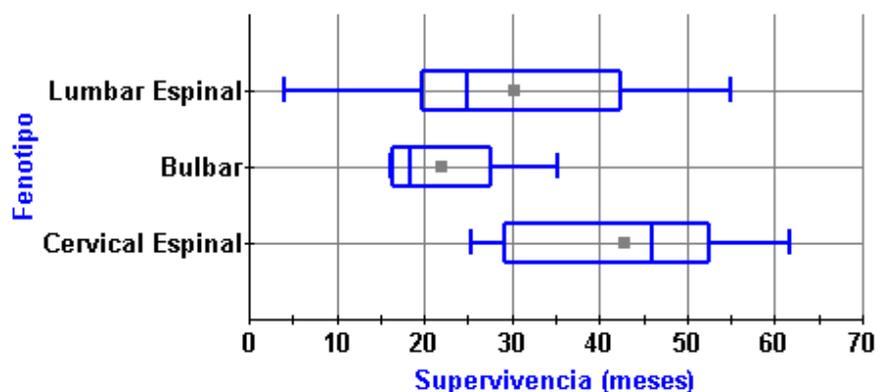
## 4.1. SUPERVIVENCIA Y FACTORES PRONÓSTICOS

### 4.1.1. Muestra de pacientes fallecidos (n=18)

El tiempo de supervivencia media desde el inicio de los síntomas que tuvieron los pacientes ya fallecidos (n=18) fue de 32 meses con una mediana de 27,5 meses. En la muestra de pacientes fallecidos los pacientes con fenotipo bulbar tuvieron la supervivencia más corta, con una mediana de 18,4 meses. Los pacientes con fenotipo cervical espinal tuvieron la mejor supervivencia con una mediana de 45,9 meses, mientras que los pacientes con fenotipo lumbar espinal tuvieron una mediana de 25,2 meses de supervivencia. Ningún paciente fallecido había presentado el fenotipo de

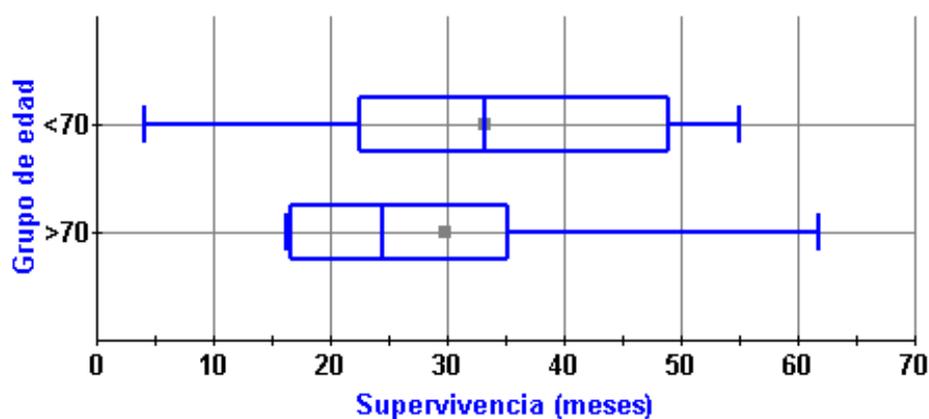
esclerosis lateral primaria. Las supervivencias por fenotipos se detallan en la **Figura 2**.

Figura 2. Cajas de supervivencia de los pacientes fallecidos (n=18) por fenotipos. (p= 0.1051)



La supervivencia de los pacientes fallecidos por grupo de edad se detalla en la **Figura 3**. La supervivencia de los pacientes con un inicio de los síntomas posterior a los 70 años de edad fue peor que la de los que la iniciaron antes, con una mediana de 24,45 meses en los pacientes de más de 70 años y una mediana de 33 meses para los pacientes de menos de 70 años.

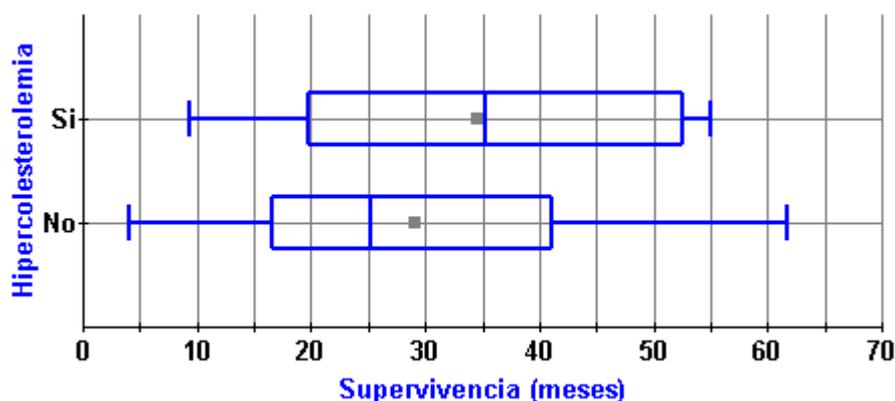
Figura 3. Cajas de supervivencia de los pacientes fallecidos (n=18) en función a la edad de inicio de los síntomas (p= 0.5741)



En la **Figura 4** se detallan las supervivencias de los pacientes fallecidos en función a si presentaban o no antecedentes personales de hipercolesterolemia. Se observa como

los pacientes con cifras de colesterol superiores al nivel normal tuvieron una mejor supervivencia, con una mediana de 34,6 meses, respecto a la supervivencia que tuvieron aquellos con niveles normales de colesterol, con una mediana de 25,15 meses.

Figura 4. Cajas de supervivencia de los pacientes fallecidos (n=18) en función a si presentaban hipercolesterolemia o no. (p= 0.5582)



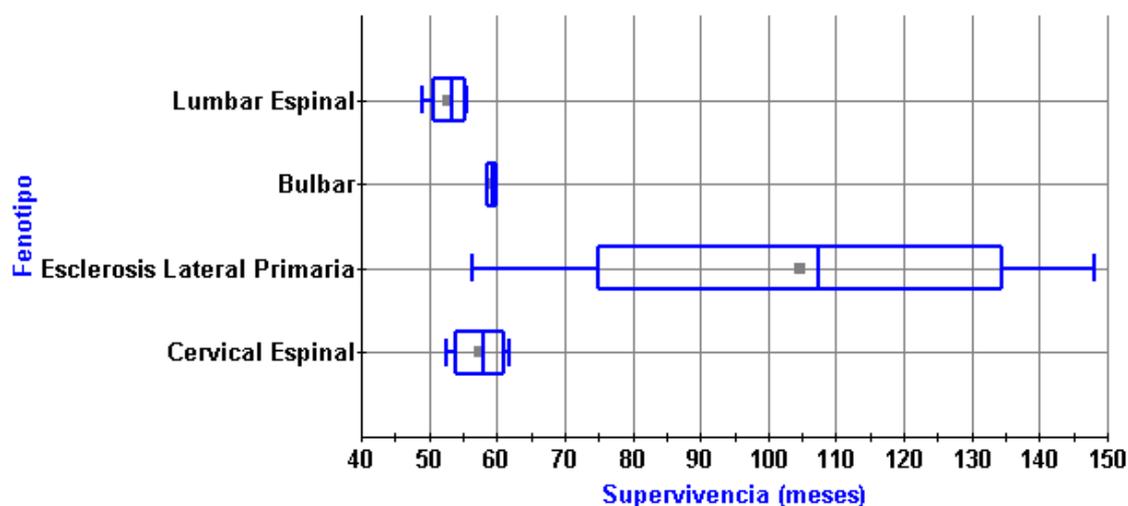
En esta muestra de pacientes no se observó que la supervivencia tuviera correlación con el IMC, ni con los niveles de CPK al diagnóstico, ni con la puntuación obtenida en la escala de valoración funcional ALSFR-S. Tampoco se pudo comprobar si el diagnóstico de diabetes mellitus previo mejoraba el pronóstico, ya que sólo había 3 pacientes con este antecedente personal en la muestra de pacientes fallecidos. Tampoco se pudo observar el efecto que tuvieron la ventilación mecánica no invasiva y la gastrostomía en la supervivencia, ya que la mayoría de pacientes fallecidos recibió VMNI y no recibió gastrostomía, siendo muy pequeños los grupos de pacientes sin VMNI y el de usuarios de gastrostomía.

#### 4.1.2. Muestra de pacientes de supervivencia mayor a los 4 años (n=15)

15 de los pacientes incluidos en la muestra presentaron una supervivencia mayor a los 4 años desde el inicio de los síntomas, de ellos 4 ya habían fallecido y el resto continuaba en seguimiento en el momento de finalización del estudio. La media en la edad de inicio de estos pacientes fue de 60,5 años, ligeramente menor a la de toda la muestra. El ratio hombre mujer en este grupo de pacientes fue de 1,5:1.

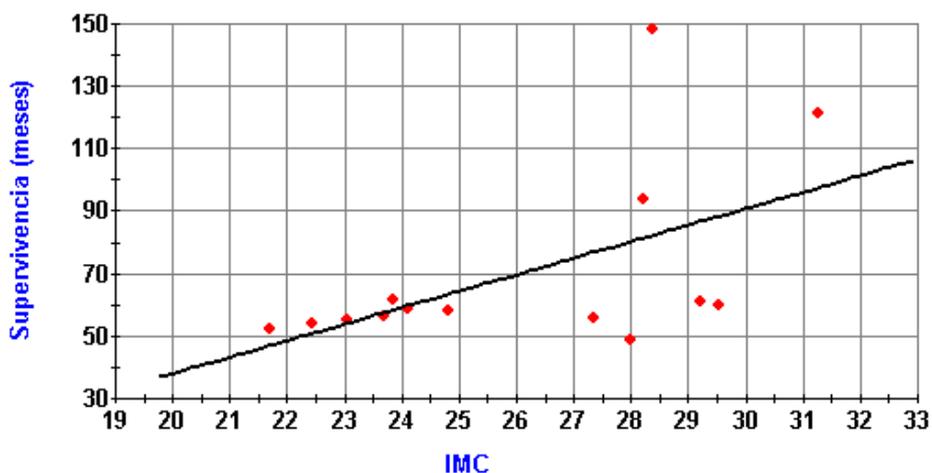
Dentro de esta muestra de pacientes destacaban 3 pacientes con formas de muy larga evolución, 2 de ellos por encima de los diez años de supervivencia desde el inicio; en los tres casos se trataba de pacientes con fenotipo de esclerosis lateral primaria. Las supervivencias por fenotipos de los pacientes con tiempos de evolución superiores a los 4 años se muestran en la **Figura 5**, en ella se ve claramente como los pacientes con esclerosis lateral primaria tuvieron una supervivencia mucho mayor a la del resto, con una mediana de 107 meses de evolución desde el inicio de los síntomas.

Figura 5. Cajas de supervivencia de los pacientes con una evolución superior a los 4 años (n=15) por fenotipos. ( $p=0.0475$ )



En cuanto a la observación de factores pronóstico, como muestra la **Figura 6**, en la muestra de pacientes de supervivencia mayor a 4 años el tener un mayor índice de masa corporal se correlacionó de manera positiva con la supervivencia.

Figura 6. Modelo lineal entre la supervivencia de los pacientes con una evolución superior a los 4 años (n=18) y su índice de masa corporal. ( $\rho$  de Spearman=0.6615)



En la muestra de pacientes con supervivencia superior a los 4 años tampoco se pudo establecer correlación entre la supervivencia y la escala de valoración funcional ALSFRS-R. La proporción de pacientes con hipercolesterolemia tampoco fue mayor al resto de la muestra. En cuanto a los niveles de CPK, si bien hay que decir que tan sólo 5 de los pacientes tenían registro de los mismos en sus historias clínicas, 4 de ellos presentaban valores elevados al diagnóstico.

#### **4.2. FACTORES DE RIESGO O DE INTERÉS EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD**

En cuanto a los antecedentes familiares de ELA 8 pacientes relataban casos de la enfermedad en su familia, suponiendo un 16,6% de formas familiares de ELA en la muestra. Las otras patologías neurodegenerativas que se encontraron entre los antecedentes familiares de los pacientes de la muestra son la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

**Tabla 3. Proporción de pacientes que presentaban antecedentes familiares de ELA u otras enfermedades neurodegenerativas (Parkinson, Alzheimer) en toda la muestra (n=48)**

<b>Antecedentes familiares</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
ELA	8	16,6%
Otras enfermedades neurodegenerativas	7	14,6%

En cuanto a los factores metabólicos, que se muestran en la **Tabla 4**, un elevado número de pacientes presentaba hipercolesterolemia en sus antecedentes personales, 25 en total, suponiendo un 52% de la muestra; mientras que un 12,5% de los pacientes tenían diagnóstico de diabetes mellitus. En cuanto a los valores de CPK en el momento del diagnóstico tan sólo 5 de los pacientes presentaron valores por encima de los normales; si bien hay que subrayar que tan solo 17 de los 48 pacientes tenían un registro sérico de dicha enzima en su historia clínica. A su vez, tan sólo 3 pacientes presentaron diagnóstico de hepatopatía grasa entre sus antecedentes.

Respecto al peso, un 41,6% de los pacientes presentaron sobrepeso u obesidad, mientras ningún paciente de la muestra presentó infrapeso. Así mismo un 43,75% de los pacientes relató pérdida de peso en el contexto de inicio de la enfermedad,

existiendo gran variabilidad para esta pérdida de un sujeto a otro y con una mediana de 6,5kg.

**Tabla 4. Proporción de pacientes que presentaban diferentes antecedentes metabólicos en toda la muestra (n=48)**

<b>Antecedentes metabólicos</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Hipercolesterolemia	25	52%
Diabetes mellitus	6	12,5%
Valores altos de CPK	5	10,4%
Hepatopatía grasa	3	6,25%
Sobrepeso	16	33,3%
Obesidad	4	8,3%
Pérdida de peso previa	21	43,75%

En la **Tabla 5** se recogen los antecedentes traumatológicos de los pacientes de la muestra. Llama la atención el elevado porcentaje de pacientes, 18,75%, que presentaban diagnóstico de canal estrecho, de los cuales 4 habían sido intervenidos de columna.

**Tabla 5. Proporción de pacientes que presentaban algún antecedente traumatológico en toda la muestra (n=48)**

<b>Antecedentes traumatológicos</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Canal estrecho	9	18,75%
Intervenciones de columna	4	8,3%
Otras intervenciones	7	14,6%

En cuanto a los factores de riesgo relacionados con la exposición a tóxicos ambientales el problema radicó en que en una gran parte de los pacientes no se había recogido esta información en la historia clínica. Aun así, varios pacientes de la muestra habían relatado exposición a factores de riesgo ambientales propuestos por la bibliografía: 5 pacientes habían trabajado en la industria metalúrgica, 2 habían

trabajado en la construcción, 1 había sido enfermera, 1 trabajaba en el campo y solía tener contacto con herbicidas e insecticidas, y otro trabajó en una planta de tratamiento térmico.

## 5. DISCUSIÓN

### 5.1. INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE ELA EN LA OSI ARABA Y EN LA OSI DEBAGOIENA

No existen estudios recientes analizando la prevalencia o la incidencia de la esclerosis lateral amiotrófica en España; como referencia más aproximada encontramos la revisión sistemática sobre epidemiología de ELA de Chió et al<sup>1</sup>, que se basaba fundamentalmente en el análisis de estudios de otros países europeos. Dicha revisión daba como media de incidencia de ELA del continente 2,08 casos por 100.000 habitantes/año y una prevalencia de 5,4 casos por cada 100.000 habitantes. Los territorios de Álava y Alto Deba serían zonas geográficas con mayor prevalencia e incidencia de ELA que la media, ya que nuestros cálculos sitúan la prevalencia en 6,3 casos por cada 100.000 habitantes y la incidencia media entre los años 2014-2016 en 2,6 casos por cada 100.000 personas/año.

En primer lugar la mayor incidencia observada podría deberse a peculiaridades demográficas de nuestra muestra. Es clara la asociación entre ELA y edad, siendo uno de los pocos factores de riesgo establecidos para el desarrollo de ELA<sup>2</sup>. Para comprobar el efecto de la edad en las tasas calculadas a partir de nuestra muestra habría que comparar si la población de los territorios de Álava y Alto Deba es más vieja que la de los países de nuestro entorno que fueron analizados en el trabajo de Chió et al.

La mayor proporción de casos familiares en nuestra muestra 16.6%, respecto al 10-15% que se describe en la bibliografía<sup>7</sup>, también puede estar detrás del aumento de incidencia observado. Podríamos pensar que existe una agregación geográfica de casos en torno a una mutación específica en nuestro entorno; en este sentido se deberían realizar estudios relacionando la genética y genealogía de los pacientes con antecedentes familiares de ELA para comprobarlo.

Las regiones de Álava y Alto Deba han sido y son regiones altamente industrializadas. En la bibliografía existen múltiples referencias relacionando diferentes tóxicos industriales como el plomo, el hierro, el cobre, el aluminio, los peritroides o los herbicidas con el desarrollo de esclerosis lateral amiotrófica<sup>2</sup>. Dado

el carácter retrospectivo de nuestro estudio no pudimos comprobar el número total de pacientes de nuestra muestra con exposición laboral a tóxicos, ya que en la mayoría de los casos no se recogió ese dato en la historia clínica. Entre los que si se recogieron destaca que 5 pacientes hubieran trabajado en el sector de la metalurgia, el cual ha sido relacionado con el ELA en varias investigaciones. No obstante, nuestro estudio resulta muy limitado en este aspecto, y ya que la mayor actividad industrial supone una explicación plausible a la mayor incidencia de ELA en nuestro entorno debería ser estudiada como factor de riesgo en futuras investigaciones.

## **5.2. EXPRESIÓN DE LA ELA EN EL ENTORNO DE OSI ARABA Y OSI DEBAGOIENA. CARACTERÍSTICAS DE NUESTRA MUESTRA.**

La composición por fenotipos de la muestra se corresponde en líneas generales con los hallazgos de otros registros de pacientes<sup>14,15,16</sup>, con una clara predominancia de las formas de inicio espinal respecto a las de inicio bulbar y esclerosis lateral primaria. Sí que es cierto que el porcentaje de pacientes con fenotipo bulbar es menor al de otros registros y el de esclerosis lateral primaria por el contrario mayor. Esto quizás se deba a que el registro de los pacientes diagnosticados antes de 2014 sea incompleto; y puede que las formas de mayor supervivencia, como es la ELP, estén sobrerrepresentadas y las formas de corta supervivencia, como es la bulbar, estén infrarrepresentadas.

Llama la atención el elevado ratio hombre mujer (2,43:1) de la muestra respecto a lo mostrado en otras series<sup>14,15,16</sup>, en las que el ratio se sitúa alrededor de 1,2-1,5:1. La infrarrepresentación de las formas bulbares, en las que el ratio hombre mujer, como se observa en nuestra muestra, se acerca al 1:1, sólo podría justificar en parte esta diferencia. Otra explicación posible para la gran predominancia en varones es que estos hayan tenido una mayor exposición a determinados factores de riesgo. En relación a esto, si el que hubiera un mayor número de casos podría estar influido por la exposición industrial, es lógico pensar que este aumento se observe en mayor medida entre los hombres, quienes han trabajado tradicionalmente en el sector.

La edad de inicio de los síntomas se corresponde con lo descrito en la bibliografía, con una media alrededor de los 63 años en general, un poco más elevada en las

formas bulbares<sup>2</sup>. El retraso medio en el diagnóstico se corresponde con lo observado en otros registros y se mantiene parecido en todos los fenotipos alrededor de los 13-14 meses.

### **5.3. SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES AFECTOS DE ELA EN NUESTRO MEDIO**

La supervivencia de los pacientes afectos de ELA en las regiones de Álava y Alto Deba es muy parecida a la observada en otras poblaciones, rondando los 30 meses de media desde el inicio de los síntomas. Las diferencias observadas entre fenotipos se corresponden en líneas con lo observado en otras series, con una peor supervivencia entre aquellos con inicio bulbar respecto a los de inicio espinal, y una marcada mejor supervivencia de aquellos con esclerosis lateral primaria respecto al resto<sup>14,15</sup>. La peculiaridad de nuestra muestra reside en que los pacientes con inicio cervical parecen tener una sustancialmente mejor supervivencia (45,9 meses) que aquellos con inicio lumbar (25,2 meses), cuando en otros registros no se observan diferencias entre uno y otro grupo<sup>14</sup>. Hay que remarcar que la diferencia observada, debido al limitado tamaño de la muestra, no es estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ), pero indica cierta tendencia que debería ser estudiada en futuros estudios.

En nuestra muestra, a pesar de que la diferencia tampoco fue estadísticamente significativa, la supervivencia de aquellos pacientes que debutaron por encima de los 70 años fue peor. La bibliografía describe este peor pronóstico de aquellos pacientes que debutan después de los 70-80 años, donde la situación basal es peor y son más frecuentes las formas de inicio bulbar<sup>8</sup>. Por el contrario aquellos pacientes que debutan más jóvenes suelen tener un curso más lento; siendo frecuentes las formas que afectan a la motoneurona superior y siendo raras las formas de inicio bulbar, por lo que la supervivencia en general es mayor<sup>7,8</sup>. En nuestro caso no pudimos comprobar la mejor supervivencia de los pacientes de inicio precoz, por el limitado número de pacientes en estos grupos de edad.

En cuanto a las formas de larga evolución la bibliografía habla de que alrededor de un 10% de los pacientes afectos de ELA pueden llegar a vivir más de una década<sup>7,8</sup>, relacionándose esta longevidad con el curso natural de ciertas formas de

presentación, ELP generalmente, más que con la aplicación de medidas terapéuticas. En nuestro caso tan sólo 2 de los pacientes, un 4% de la muestra, superan los 10 años de evolución desde el inicio. De momento no se ha relacionado ningún determinado factor ambiental con el fenotipo de ELP, por lo que no hay una explicación lógica en este sentido para justificar una menor proporción de casos en nuestro territorio. Sí que puede haber influido que la recolección de datos de los años previos a 2014 sea incompleta, o que quizás los pacientes con formas largas y localizadas de evolución consulten más tarde o sean derivados a otros servicios distintos al de neurología en primer lugar, alterando la recolección de casos.

#### **5.4. ELA Y METABOLISMO**

Según la hipótesis metabólica de la fisiopatología del ELA, a la enfermedad le subyace un estado de hipermetabolismo sistémico que conduce a la rápida depleción de sustratos energéticos y reducción del índice de masa corporal<sup>4,17</sup>. En relación a esto, parece que la mayor capacidad del tejido adiposo de satisfacer las exacerbadas necesidades energéticas del cuerpo se traduce en una mayor supervivencia. Se ha observado que el tener un mayor IMC y mayores niveles de triglicéridos en sangre se relaciona con un mejor pronóstico en general<sup>2,4,8,17</sup>.

En nuestro trabajo ha sido difícil demostrar el valor pronóstico del estado nutricional y metabólico sobre la supervivencia de nuestros pacientes, debido al reducido tamaño muestral y a la falta de datos en algunos casos. Aun así hay que poner en valor las tendencias que hemos observado. Por una parte, los pacientes con hipercolesterolemia parecen tener una mejor supervivencia que los que no la tienen, si bien se debería aumentar el número de pacientes participantes para obtener resultados estadísticamente significativos. Por otra parte, aunque sólo sea en el grupo de pacientes con mejor supervivencia, hemos observado que el mayor índice de masa corporal medido en la fase inicial de la enfermedad se correlaciona con el aumento de la supervivencia.

Respecto a los distintos factores metabólicos que hemos podido medir en nuestra muestra podría llamar la atención el elevado porcentaje de pacientes con hipercolesterolemia, 52%. No obstante, el estudio ENRICA<sup>18</sup> entre 2008 y 2010

reveló que cerca de la mitad de la población española adulta tenía hipercolesterolemia, por lo que lo observado en nuestra muestra se corresponde con lo que ocurre en la población general. El porcentaje de pacientes diabéticos también es parecido al de la población general<sup>19</sup>.

En cuanto a la obesidad tan sólo un 8% de los pacientes de nuestra muestra presentaron un IMC mayor de 30. Se trata de un porcentaje bajo, ya que un estudio de 2013 reveló que más del 30% de los pacientes con más de 65 años padecían obesidad en España<sup>20</sup>. Hay que tener en cuenta que la medición de IMC en los pacientes de nuestra muestra se ha realizado dentro del proceso de la enfermedad que, como sabemos, conlleva una reducción de masa corporal. Sin embargo, algunos estudios<sup>2,17</sup> ya han relacionado la obesidad como factor protector frente al desarrollo de ELA, por lo que convendría investigar este efecto en futuras investigaciones.

Respecto a la elevación de creatin kinasa, desde hace años se acepta que en la ELA, sobre todo en fases iniciales, existe un aumento de los niveles séricos de esta enzima por encima de los valores normales, sin llegar en ningún caso a los alcanzados en las miopatías. Esta elevación se suele interpretar, en parte, como resultado de la atrofia muscular que caracteriza a la enfermedad, lo que llevaría a pensar que se relaciona con un mayor nivel de afectación y un peor pronóstico. No obstante, un reciente estudio relaciona niveles altos de CK con una mejor supervivencia<sup>9</sup>. Para entender esto conviene recordar que la CK cataliza la reacción metabólica que deriva en la síntesis del ATP y que unos niveles elevados de la enzima podrían ayudar a afrontar las demandas del estado hipermetabólico que subyace a esta patología. Eso explicaría por qué unos mayores niveles auguran un mejor pronóstico. La CK no es una enzima que se monitorice de forma habitual en los pacientes afectos de ELA, es por ello que no hemos podido demostrar el efecto pronóstico de los niveles de esta enzima en nuestros pacientes ya que a la mayoría no se les había medido. Teniendo en cuenta la evidencia disponible a favor del valor pronóstico de la CK y sabiendo que se puede medir en las analíticas de rutina, se debería estudiar si resultaría eficiente el implementar la medición de esta enzima en la práctica clínica habitual.

## **5.5. ANTECEDENTES TRAUMATOLÓGICOS EN LOS ENFERMOS DE ELA DE NUESTRO MEDIO**

Un hallazgo de nuestro trabajo ha sido el elevado número de pacientes con el antecedente de canal estrecho, suponiendo un 18,75% de nuestra muestra. La historia habitual de estos pacientes comenzaba con la aparición de clínica neurológica en miembros en el contexto de dolor lumbar crónico, ante lo que eran derivados al traumatólogo, se les realizaban pruebas de imagen y se les diagnosticaba de canal estrecho. Con el tiempo la clínica neurológica avanzaba y daban la cara como formas espinales de ELA.

No existen referencias bibliográficas apoyando que el canal estrecho tenga una relación causal con la ELA. Esto nos hace pensar que este hallazgo probablemente responda a las peculiaridades del sistema sanitario de la OSI Araba y OSI Debagoiena, en las que es más frecuente que estos pacientes empiecen consultando por la vía del servicio de traumatología antes que por el de neurología, ya sea por el mayor número de profesionales del primero o porque simplemente existe esa costumbre. A esto se le suma que el diagnóstico diferencial entre ambas entidades sea difícil cuando la ELA es incipiente, que la mejora en las técnicas de diagnóstico permite ver atrapamientos aun siendo muy sutiles y que el canal estrecho es mucho más frecuente que el ELA, pudiendo haber pacientes con ambas patologías<sup>21</sup>.

## 6. CONCLUSIÓN

La incidencia y prevalencia de ELA en las regiones de Álava y Alto Deba parecen ser mayores a la media europea. Se requieren más estudios para esclarecer el efecto que pueden tener en este aumento respecto a los países de nuestro entorno el envejecimiento de la población, la potencial agregación familiar de casos y la actividad industrial. El gran predominio en varones de nuestra muestra no hace sino reafirmar la necesidad de estudiar el efecto de este último, ya que el sector industrial ha sido tradicionalmente masculino en nuestro entorno.

La evidencia actual apunta a que en la ELA existe una condición de hipermetabolismo en la que el tener un elevado IMC y elevados niveles de lípidos en sangre puede resultar beneficioso de cara al pronóstico. Se deberían realizar estudios ampliando la muestra de pacientes para comprobar este efecto en nuestro medio. La elevación de niveles de creatin kinasa también se ha relacionado con una mejor supervivencia y debería ser tomada en cuenta como valor pronóstico en futuros trabajos.

El hallazgo de la gran prevalencia de canal estrecho entre los pacientes afectos de ELA de nuestro medio probablemente responda a las peculiaridades del acceso al sistema sanitario de la OSI Araba y OSI Debagoiena, sin desestimar que el diagnóstico diferencial entre ambas entidades puede resultar difícil y debe ser tomado en cuenta en la práctica clínica habitual.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Chiò A, Logroscino G, Traynor B, Collins J, Simeone J, Goldstein L et al. Global Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review of the Published Literature. *Neuroepidemiology*. 2013; 41(2):118-130.
2. Ingre C, Roos PM, Piehl F, Kamel F, Fang F. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Epidemiol*. 2015; (7):181-193.
3. Rozman C, Farreras P, Agustí A. *Medicina interna*. 17th ed. Barcelona: Elsevier; 2012. p.1380-1382.
4. Ngo ST, Steyn FJ. The interplay between metabolic homeostasis and neurodegeneration: insights into the neurometabolic nature of amyotrophic lateral sclerosis. *Cell Regen (Lond)*. 2015; 4: 5
5. Al-Chalabi A, Calvo A, Chio A, Coleville S, Ellis CM, Hardiman O, et al. Analysis of amyotrophic lateral sclerosis as a multistep process: a population based modelling study. *Lancet Neurol*. 2014;(13): 1108-11013.
6. Eisen A, Kiernan M, Mitsumoto H, Swash M. Amyotrophic lateral sclerosis: a long preclinical period?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85: 1232-1238.
7. Swinnen B, Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 661-670.
8. Chio A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E et al. Prognostic factor in ALS: a critical review. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009 ; 10(5-6): 310–323.
9. Rafiq MK, Leeb E, Bradburn M, McDermotta CJ and Shawa PJ. Creatine kinase enzyme level correlates positively with serum creatinine and lean body mass, and is a prognostic factor for survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2016; 23(6): 1071–1078
10. Abascal E, Almaraz MJ, Antón MA, Egea CJ, Enciso C, González G. Vía clínica de la esclerosis lateral amiotrófica. Hospital Universitario de Álava.

11. Miller RG, Jackson RC, Kasarskis EJ, England JD, Forshe D, Johnston W. Practice Parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2009;73(15):1218-26
12. Perfil de salud de la OSI Araba. Servicio de Estudios e Investigación Sanitaria, Dirección de Planificación, Ordenación y Evaluación Sanitaria. Departamento de Salud del Gobierno Vasco; 2014
13. Perfil de salud de la OSI Debagoiena. Servicio de Estudios e Investigación Sanitaria, Dirección de Planificación, Ordenación y Evaluación Sanitaria. Departamento de Salud del Gobierno Vasco; 2014
14. Talman P, Duong T, Vucic S, Mathers S, Venkatesh S, Henderson R et al. Identification and outcomes of clinical phenotypes in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease: Australian National Motor Neuron Disease observational cohort. *BMJ Open*. 2016; 6(9):012054.
15. Zoccollella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Samarelli V et al. Analysis of survival and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2008; 79(1):33-37.
16. Rosenbohm A, Peter R, Erhardt S, Lulé D, Rothenbacher D, Ludolph A et al. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Southern Germany. *J. Neurol*; 2017
17. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Body mass index and dietary intervention: Implications for prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 2014; 340: 5-12.
18. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz L, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada J et al. Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008-2010: el estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65(6):551-558.
19. Valdés S, Rojo-Martínez G and Soriguer F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129(9):352-355.

20. Gutiérrez-Fisac J, León-Muñoz L, Regidor E, Banegas J, Rodríguez-Artalejo F. Trends in Obesity and Abdominal Obesity in the Older Adult Population of Spain (2000-2010). *Obes Facts*. 2013; 6(1):1-8.
21. Herrera-Rodríguez A, Rodríguez-Vela J. Estenosis de canal lumbar. *Rev. Ortop. Traumatol*. 2002; 4:351-372

## ANEXO I: CRITERIOS DEL ESCORIAL

El diagnóstico de ELA requiere:

A. Presencia de:

- Signos clínicos, neurofisiológicos o neuropatológicos de enfermedad de motoneurona inferior.
- Signos clínicos de afectación de motoneurona superior.
- Progresividad de los síntomas y signos con afectación sucesiva de diferentes regiones anatómicas.

B. Ausencia de:

- Signos neurofisiológicos o anatomo-patológicos compatibles con otro proceso capaz de producir afectación de motoneurona superior y/o inferior.
- Hallazgos en la neuroimagen que puedan explicar los signos clínicos y neurofisiológicos observados.

## CATEGORÍAS DIAGNÓSTICAS DEL ESCORIAL

En base a la presencia de signos de afectación de unidad motora superior e inferior ,en las diferentes regiones, se establecen las siguientes categorías diagnósticas:

### 1. ELA clínicamente definida:

Signos clínicos de motoneurona inferior y superior en 3 regiones (bulbar, cervical, torácica o lumbar).

### 2. ELA clínicamente probable:

Signos clínicos de motoneurona inferior y superior en 2 regiones con signos de motoneurona superior en regiones rostrales a las de motoneurona inferior.

### 3. ELA clínicamente probable apoyada por exámenes complementarios:

Signos clínicos de motoneurona superior en una región y criterios electrofisiológicos de motoneurona inferior en 2 regiones.

### 4. ELA clínicamente posible:

Se incluyen alguna de las siguientes posibilidades:

- Signos de MNS y MNI en una misma región únicamente.
- Signos de MNS en dos regiones.
- Signos de MNS y MNI con los signos de MNI rostrales a los de MNS.