

de conseguir los medios necesarios y la mejor forma de organización para el cuidado y tratamiento de los enfermos con ELA.

I. NEUROLOGÍA: CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

1. Proceso diagnóstico.

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa de inicio en el adulto que afecta primariamente a las neuronas motoras superior (NMS) e inferior (NMI). Sin embargo, los avances más recientes ponen de relieve que la ELA no se limita a la neurona motora, sino que tiene importantes manifestaciones no motoras, como es el deterioro cognitivo y alteraciones conductuales debidos a la afectación de la corteza fronto-temporal (1).

La gran variabilidad clínica y pronóstica entre los pacientes hace difícil pero necesario un sistema de clasificación, del que actualmente carecemos, que incluya criterios diagnósticos para su uso clínico y en investigación (como son los criterios de El Escorial) pero también la descripción del fenotipo al inicio de la enfermedad y durante la evolución. Es frecuente usar términos de forma más bien subjetiva y no sistemática, de manera que un mismo término se emplea unas veces para el diagnóstico y otras para designar un fenotipo clínico.

Por ejemplo, el término ELA se usa para designar la enfermedad en sí, pero también se habla de ELA bulbar o ELA medular haciendo referencia a un tipo de patrón clínico. Los términos esclerosis lateral primaria (ELP, afectación exclusiva de la NMS) y atrofia muscular progresiva (AMP, afectación exclusiva de NMI) se han usado para designar enfermedades que se consideraban diferentes de la ELA, y en otras ocasiones sin embargo, se ha considerado que son manifestaciones fenotípicas de una misma enfermedad, a la que se ha denominado enfermedad de neurona motora en el Reino Unido y ELA en EEUU (2).

No existe una prueba diagnóstica para la ELA y su diagnóstico se basa en la clínica, estudio neurofisiológico y exclusión de otras enfermedades. Tampoco disponemos de biomarcadores que diferencien los distintos fenotipos entre sí y así puedan ser usados como factores pronósticos.

Anamnesis y síntomas. En los antecedentes familiares hay que incidir sobre antecedentes de ELA o de cuadros clínicos no diagnosticados que de forma retrospectiva puedan sugerir

un diagnóstico de ELA. Además, se debe interrogar directamente sobre la presencia de otras enfermedades neurodegenerativas en la familia como demencia, específicamente de tipo fronto-temporal, parkinsonismos u otros trastornos del movimiento, ataxia y de antecedentes psiquiátricos.

Se deben recoger los antecedentes personales incluyendo profesión, aficiones, hábitos alimentarios, exposición a tóxicos.

La anamnesis recogerá la cronología de los síntomas y la progresión e irá dirigida a detectar síntomas motores en extremidades como debilidad, pérdida de destreza, calambres, presencia de fasciculaciones, afectación bulbar (alteración del habla, atragantamientos), dificultad respiratoria (ortopnea, disnea), y síntomas no motores como presencia de dolor, alteraciones del estado de ánimo y alteraciones cognitivo-conductuales.

También se preguntará por síntomas que cuestionan el diagnóstico de ELA (alteración de esfínteres, síntomas sensitivos, síntomas autonómicos). Aunque en muy raras ocasiones y de forma subclínica o con muy leve intensidad estos síntomas atípicos pueden estar presentes. (Tabla 1)

Tabla 1. Síntomas iniciales de la ELA (3)

| |
|--|
| Disartria (33%) |
| Debilidad distal en extremidad superior (mano) (20%) |
| Debilidad proximal en extremidad superior (hombro) (14%) |
| Pie caído (12,5%) |
| Fasciculaciones /calambres (11%) |
| Marcha espástica (4%) |
| Insuficiencia respiratoria (4%) |

- **Exploración y signos (Tabla 2).** Se debe realizar una exploración neurológica completa. Durante la exploración intentaremos detectar signos de afectación de NMS y NMI en los distintos territorios (bulbar, cervical, torácico y lumbosacro). En la inspección buscaremos fasciculaciones (palpación si es preciso) y amiotrofia. Se realizará un balance muscular por grupos musculares, se explorarán los reflejos osteotendinosos y la presencia de reflejos patológicos.

No debemos olvidar explorar aspectos no motores de la enfermedad (ver “Valoración cognitiva”) y la presencia de signos atípicos en la ELA. Se recomienda usar la escala ALSFRS-R (Anexo I) desde el diagnóstico y en las sucesivas revisiones como medida cuantitativa de la progresión.

Tabla 2. Signos según región anatómica (4).

| Signos de NM | Bulbar | Cervical | Torácica | Lumbosacra |
|---|---|---|--|---|
| Signos de NMI (p.ej. hipotonía, atrofia muscular, fasciculaciones, hipo o arreflexia) | Fasciculaciones linguales, atrofia lingual | Amiotrofia de la musculatura intrínseca de la mano (primer interóseo dorsal), eminencia tenar e hipotenar | Fasciculaciones en la espalda y región abdominal | Amiotrofia, pie caído |
| Signos de NMS (p.ej. espasticidad, clonus, hiperreflexia y aumento de área reflexógena, reflejos patológicos) | Lentitud de los movimientos linguales, reflejo mentoniano vivo, reflejo nauseoso y bostezos exagerados, labilidad emocional, reflejos palmomentoniano, de hociqueo, glabellar, reflejo corneomandibular | Hoffman, reflejo de prensión, reflejos pectorales vivos | Ausencia de reflejos cutáneo abdominales | Hipertonía, Babinski, clonus aquileo, reflejo cruzado de los abductores |

- **Formas clínicas. (1,2,5)**

La descripción fenotípica debe incluir la topografía anatómica inicial (bulbar, monomiélica, etc.), la simetría, la edad de inicio, la velocidad a la que progresa la enfermedad y su duración, la clínica no motora y el origen familiar o esporádico.

La variabilidad fenotípica tiene probablemente un origen más cuantitativo que cualitativo en la mayoría de los casos, es decir, depende en gran medida del método empleado en la detección de las distintas manifestaciones. Por ejemplo, en formas con afectación aparentemente exclusiva de NMS suele existir una afectación subclínica de NMI que no se llega a detectar, o en formas que se consideran sin deterioro cognitivo, un estudio neuropsicológico exhaustivo o pruebas de neuroimagen específicas podrían revelar que en realidad sí existe afectación cognitiva.

○ Según distribución de síntomas al inicio:

- ✓ Medular (clásica). Es la forma más frecuente (2/3 de los pacientes). Se manifiesta como debilidad indolora en una extremidad. La exploración muestra signos de NMS y NMI.
- ✓ Bulbar. 20% de los casos. Presentan disartria, disfagia y fasciculaciones linguales. El inicio puede percibirse como brusco y confundirse con patología cerebrovascular, pero a diferencia de ésta en la ELA la clínica seguiría progresando. Se asocia a peor pronóstico.

El resto de fenotipos son menos frecuentes:

- ✓ Respiratoria. Ocurre en 3-5% de los pacientes. Presentan disnea u ortopnea. Tiene mal pronóstico.
- ✓ Hemipléjica. Es poco frecuente. Se conoce como síndrome de Mills. Afecta un hemicuerpo, respetando cara, con afectación predominante de NMS.
- ✓ *Flail Arm*. (conocido como forma escapulo humeral, síndrome de VulpianBernart, hombre en barril, o diplejía braquial amiotrófica) Existe una afectación predominante de NMI y en extremidades superiores. Se asocia a una supervivencia prolongada (mediana 4 años, 17% a los 10 años).
- ✓ *Flail Leg*. Poco frecuente. Se afectan miembros inferiores de forma asimétrica con afectación de NMI. También se conoce como forma pseudopolineurítica cuando existe una afectación distal y bilateral.
- ✓ *Head drop*. Es una forma infrecuente, con afectación de los extensores del cuello.

Según tipo de afectación motora. La afectación simultánea de NMS y NMI es un requisito para el diagnóstico de ELA y así se incluye en los criterios de El Escorial. Sin embargo, en determinados pacientes puede predominar la afectación de una neurona motora y signos mínimos o ausentes de la otra.

Actualmente no es posible asegurar si la ELP y la AMP son enfermedades diferentes o son manifestaciones extremas de un mismo diagnóstico (ELA),

aunque hay diversos estudios que apoyan esto último. La determinación del grado de afectación de una u otra neurona motora es importante por sus implicaciones pronósticas. Sin embargo, dicha determinación depende del método empleado, bien de los estudios neurofisiológicos, bien de la interpretación que hace el neurólogo de su examen (p. ej. un reflejo presente en un miembro atrófico puede ser normal para unos o ser indicio de afectación de NMS para otros).

- ✓ Afectación predominante de NMI. Son aquellos casos en los que la enfermedad se inicia con afectación de NMI y predomina esta afectación durante meses. Ejemplos: síndromes *flail arm* y *flail leg*, forma pseudoplineurítica.
- ✓ Atrofia muscular progresiva. Se considera este diagnóstico cuando después de cuatro años la enfermedad se limita a la NMI, al menos de forma evidente (supervivencia mediana 7.3 años).
- ✓ Afectación predominante de NMS. Son pacientes en los que predomina la afectación de NMS. Un ejemplo es la variante de Mills.
- ✓ Esclerosis lateral primaria. Se considera este diagnóstico cuando la afectación se limita a NMS durante más de cuatro años. Presentan una paraparesia o tetraparesia espástica lentamente progresiva con afectación bulbar y menor afectación respiratoria. Se asocia a la mayor supervivencia (mediana de 13 años, 71% supervivencia a los 4 años).

o Según afectación no motora.

- ✓ Trastorno cognitivo-conductual (ver "Valoración cognitiva"). Es la manifestación no motora más frecuente en la ELA.
- ✓ Afectación multisistémica. Algunos de estos aspectos tienen poca relevancia clínica y se hacen evidentes solo en fases avanzadas y en pacientes con supervivencia prolongada. Nos revelan sin embargo la naturaleza multisistémica de la ELA.
 - Pérdida ponderal
 - Afectación extrapiramidal
 - Ataxia cerebelosa
 - Afectación sensitiva
 - Trastornos urinarios
 - Disfunción autonómica
 - Oftalmoparesia

Valoración cognitiva. Hasta un 50% de los pacientes con ELA presentan afectación cognitiva y conductual en diferente grado. El espectro clínico es amplio y varía desde

un trastorno cognitivo leve a una demencia fronto-temporal (DFT). Un documento de consenso clasificó a los pacientes en tres categorías: ELA-DFT, ELA-déficit cognitivo y ELA-alteración del comportamiento. Otros trabajos posteriores diferencian a los pacientes con ELA-déficit cognitivo según tengan o no alteración de la función ejecutiva (6). En la mayoría de los casos dichas alteraciones están presentes desde el inicio de la enfermedad y repercuten tanto en la capacidad del paciente para comunicarse y tomar decisiones como en el tipo de cuidados que precisan a lo largo de la enfermedad.

No se ha demostrado de forma definitiva que los pacientes con fenotipo bulbar tengan más incidencia de afectación cognitivo-conductual, aunque sí se ha sugerido en algunas series (2,7).

Sí se ha demostrado que la alteración en la función ejecutiva se asocia a una evolución más rápida de la enfermedad y a una menor supervivencia (6,8).

Aunque no hay estudios que aporten un nivel de evidencia suficiente sobre los beneficios de una evaluación neuropsicológica sistemática, la periodicidad idónea ni las herramientas específicas que se deben usar (9), sí hay acuerdo en que los déficits cognitivo-conductuales tienen un impacto muy importante sobre el paciente, los cuidadores y la forma en la que se abordarán distintos aspectos de la enfermedad.

La presencia de disartria dificulta la evaluación neuropsicológica, y este es un aspecto que condiciona el diseño de los test que se aplican en pacientes con ELA.

Las siguientes recomendaciones se consideran puntos de buena práctica clínica.

Valoración neuropsicológica desde el inicio de la enfermedad a todos los pacientes, independientemente de si se sospecha o no afectación cognitiva.

Las evaluaciones sucesivas se adaptarán a la situación clínica de cada paciente.

Todo paciente con ELA será evaluado al menos en una ocasión por un profesional capacitado en Neuropsicología. No obstante, la prueba ALS-CBS, de la que existe una versión validada en español (10) (anexo II), puede ser útil en el despistaje de afectación cognitivo conductual en estos pacientes.

Criterios diagnósticos. (Tabla 3,4)

Los criterios diagnósticos y grados de certeza de El Escorial y las sucesivas revisiones (11,12,13) se crearon para homogeneizar la selección de pacientes en los ensayos clínicos y proyectos de investigación y no para confirmar el diagnóstico clínico.

Además, son poco sensibles en fases iniciales de la enfermedad. En ausencia de otra herramienta se usan frecuentemente en la práctica clínica pero no podemos obviar que pueden existir discrepancias entre estos criterios diagnósticos estrictos y el diagnóstico realizado tras el examen por el neurólogo, lo que frecuentemente añade confusión a la comunicación del diagnóstico al paciente. Estos criterios son sin duda incompletos ya que no tienen en cuenta fenotipos atípicos, edad de inicio, asimetría, deterioro cognitivo o velocidad de progresión.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de ELA. El diagnóstico de ELA requiere que se cumplan todos los criterios A y B. (11,12)

| |
|--|
| A. PRESENCIA DE: |
| A1. Signos clínicos, neurofisiológicos o neuropatológicos de afectación de NMI |
| A2. Signos clínicos de afectación de NMS |
| A3. Progresión de signos o síntomas en una misma región o a otras regiones, determinada por anamnesis o exploración |
| B. AUSENCIA DE: |
| B1. Signos neurofisiológicos o anatomopatológicos compatibles con otro proceso capaz de producir degeneración de NMS y/o NMI |
| B2. Hallazgos en la neuroimagen que puedan explicar los signos clínicos y electrofisiológicos observados |

Tabla 4. Criterios diagnósticos de El Escorial y sus revisiones. Niveles de certeza (11,12,13). Se han debido excluir otros diagnósticos mediante las pruebas necesarias. Regiones: bulbar, cervical (cuello, brazos, manos, diafragma y músculos inervados por la médula cervical), torácica (músculos de la espalda y abdomen), lumbar (espalda, abdomen, piernas, pies y músculos inervados por la médula lumbosacra)

| | ELA definida | ELA probable | ELA probable con apoyo de laboratorio | ELA posible | Sospecha de ELA |
|--------------------------|-----------------------------------|---|---------------------------------------|---|--------------------|
| Criterios de El Escorial | Signos de NMS y NMI en 3 regiones | Signos de NMS y NMI en al menos 2 regiones, con algunos signos de NMS rostrales a signos de NMI | | Signos de NMS y NMI en solo 1 región, o signos de solo NMS en 2 o más regiones, o signos de NMS rostrales a signos de NMI | Solo signos de NMI |

| | | | | | |
|---------------------------------------|---|--|---|--|--|
| <p>Criterios de Airlie House (12)</p> | <p>Signos de NMS y NMI en región bulbar y al menos 2 regiones medulares, o signos de NMS en al menos 2 regiones medulares y signos de NMI en 3 regiones medulares</p> | <p>Signos de NMS y NMI en al menos 2 regiones, con algunos signos de NMS rostrales a signos de NMI</p> | <p>Evidencia clínica de signos de NMS y NMI en solo 1 región, o signos de solo NMS en 1 región y evidencia neurofisiológica de signos de NMI en al menos 2 regiones</p> | <p>Signos de NMS y NMI en solo 1 región, o signos de solo NMS en 2 o más regiones, o signos de NMI rostrales a signos de NMS</p> | |
| <p>Criterios de Awaji-Shima (13)</p> | <p>Evidencia clínica o neurofisiológica de signos de NMS y NMI en región bulbar y al menos 2 regiones medulares, o signos de NMS y NMI en 3 regiones medulares</p> | <p>Evidencia clínica o neurofisiológica de signos de NMS y NMI en al menos 2 regiones, con algunos signos de NMS rostrales a signos de NMI</p> | | <p>Evidencia clínica y neurofisiológica de signos de NMS y NMI en solo 1 región, o signos de solo NMS en 2 o más regiones, o signos de NMI rostrales a signos de NMS</p> | |

- **Estudio neurofisiológico (13) (tabla 5)**

El electromiograma (EMG) es el procedimiento neurofisiológico que se utiliza para detectar la afectación de la NMI. Es importante tener presente que el examen neurofisiológico se utiliza en el diagnóstico de ELA cuando existe una sospecha clínica previa y que los hallazgos neurofisiológicos no deben interpretarse como algo separado de la evaluación clínica. Debemos recordar que la afectación clínica y eléctrica no siempre suceden de forma simultánea.

La denervación activa (entendida como fibrilaciones y ondas positivas) y la reinervación parcial (entendida como unidades motoras de amplitud y duración aumentadas, frecuentemente inestables, con un patrón interferencial reducido) son útiles en el diagnóstico de ELA, aunque no específicas. Existen casos en los que los músculos no mostrarán estos hallazgos y por tanto el EMG no servirá de apoyo al diagnóstico. Esto supone un problema frecuente en la práctica clínica, de hecho, el 22% de pacientes con ELA fallecen sin alcanzar un nivel de certeza superior al de ELA posible.

Por otro lado, los estudios de conducción nerviosa mediante electroneurograma (ENG) y el EMG convencional son importantes para descartar otras enfermedades. Especialmente se debe confirmar la normalidad de las conducciones sensitivas y la ausencia de bloqueos de conducción motores.

Los criterios de Awaji consideran el EMG como una extensión del examen clínico que busca detectar signos de denervación y reinervación. El hallazgo de cambios neurógenos en el EMG en un músculo debe tener el mismo valor que los hallazgos clínicos de cambios neurógenos. El cambio fundamental introducido por las recientes revisiones es reconocer la alteración neurofisiológica como un equivalente de la alteración clínica.

Tabla 5. Criterios para la detección de cambios neurógenos por EMG de aguja en el diagnóstico de ELA (13).

| |
|--|
| 1. Las alteraciones clínicas y neurofisiológicas tienen el mismo valor diagnóstico en la evaluación de la NMI en la ELA |
| 2. Se deben demostrar signos de cambios neurógenos crónicos, por ejemplo <ul style="list-style-type: none"> a) PUMs de amplitud y duración aumentadas b) Reclutamiento de unidades motoras reducido, con un aumento en la frecuencia de batido de un número disminuido de unidades motoras c) PUMs inestables y polifásicos |
| 3. Detección de fibrilaciones y ondas positivas en músculos no paréticos y sin atrofia |
| 4. En presencia de cambios neurógenos crónicos en el EMG, las fasciculaciones, preferentemente de morfología compleja, tienen un significado equivalente al hallazgo de fibrilaciones y ondas positivas |

PUMs: potenciales de unidad motora.

- **Pruebas complementarias.** Las pruebas que se exponen en la tabla 6 son obligatorias en todo paciente con sospecha de ELA. No se recomienda la realización de otras pruebas de forma sistemática. Deben individualizarse en cada paciente según los datos de la anamnesis, exploración y resultados de otras pruebas complementarias (ver "Diagnóstico diferencial").

Tabla 6. Pruebas complementarias obligatorias en la ELA. Otras pruebas se solicitarán ante la sospecha concreta de otro diagnóstico (ver diagnóstico diferencial).

| | |
|-----------------|--|
| Sangre | Hemograma, VSG, Proteína C Reactiva, glucosa, GOT, GPT, LDH, CPK, electrolitos (sodio, potasio, cloro, calcio, fosfato), hormonas tiroideas, proteinograma, inmunoglobulinas |
| Neurofisiología | ENG, EMG |
| Neuroimagen | RM cráneo y cervical |

- **Diagnóstico diferencial.** Al no existir una prueba diagnóstica que confirme la ELA, la exclusión de otras enfermedades es requisito imprescindible para su diagnóstico.

Siempre debe plantearse un diagnóstico diferencial (Tabla 7). Sin embargo, en la práctica clínica, tras la anamnesis, exploración, la realización de pruebas complementarias obligatorias y la evolución clínica quedan pocas dudas sobre el diagnóstico en la mayoría de los pacientes.

Tabla 7. Diagnóstico diferencial de la enfermedad de neurona motora.

| Síntomas predominantes | Diagnóstico diferencial | Prueba |
|------------------------|---|--|
| NMI | Síndrome post-polio | Anamnesis, EMG, ENG |
| | Enfermedad de Kennedy | Estudio gen AR |
| | Atrofia muscular espinal | Estudio gen SMN |
| | Síndromes paraneoplásicos | Anticuerpos antineuronales, búsqueda de neoplasia oculta |
| | Neuropatía motora multifocal | ENG, EMG, anti GM1 |
| | CIDP | ENG, EMG, estudio LCR |
| | Neuromiotonía | Anti Caspr2, anti LGI1 |
| | Síndrome de calambres y fasciculaciones | ENG, EMG |
| | Intoxicación por plomo | Determinación de plomo en sangre y orina de 24h |
| | Radiculopatía, plexopatía | ENG, EMG, RM medular, plexo |
| | Neuralgia amiotrófica | ENG, EMG |
| | Síndrome post-radioterapia | ENG, EMG |
| | Síndrome del desfiladero torácico | Rx tórax, ENG, EMG, TAC tórax |
| | Enfermedad de Hirayama | ENG, EMG, RM cervical |
| | Miopatías inflamatorias (miositis por cuerpos de inclusión), miopatías distales | CPK, biopsia muscular |

| Síntomas predominantes | Diagnóstico diferencial | Prueba |
|---------------------------|-----------------------------|---|
| NMS | Esclerosis múltiple | RM, estudio de LCR |
| | Paraparesia espástica | Estudio genético |
| | Mielopatía cervical | RM cervical, potenciales evocados |
| | Siringomielia | RM cráneo y cervical |
| | Déficit de cobre | Cupremia |
| Síntomas bulbares | Miastenia gravis | ENG, EMG, anti receptor de acetil colina, anti MuSK |
| | Enfermedad de Kennedy | Estudio gen AR |
| | Arnold-Chiari | RM cráneo-cervical |
| Síntomas NMI y NMS | Tirotoxicosis | Hormonas tiroideas |
| | Hiperparatiroidismo | Calcio, paratohormona (PTH) |
| | Lues, Lyme, VIH | Serologías, LCR |
| | Síndromes paraneoplásicos | Anticuerpos anti neuronales, búsqueda de neoplasia oculta |
| | Siringomielia | RM cráneo y cervical |
| | Déficit de B12 | Determinación de B12, homocisteína, metil malónico |
| | Déficit de hexosaminidasa A | Estudio enzimático |
| | Adrenomieloneuropatía | Ácidos grasos cadena larga, Estudio genético ABCD1 |

RM: resonancia magnética. CIDP: polineuropatía inflamatoria desmielinizante crónica, del inglés *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*, LCR: líquido cefalorraquídeo.

- **Nuevas propuestas de clasificación** (Tablas 8, 9, 10). Las propuestas de nuevos sistemas de clasificación para la ELA son atractivas porque intentan poner orden, homogeneidad en los criterios y dar contenido específico a cada término. Estas aportaciones de grupos de expertos deberán discutirse de forma más amplia y

- generar documentos de consenso y nuevos criterios diagnósticos, así como recogerse en los sistemas de codificación
- diagnóstica (CIE). Mientras tanto, es interesante y útil comenzar a aplicar estos conceptos en nuestra práctica clínica.

En el juicio clínico de un paciente se incluiría el diagnóstico, los criterios de El Escorial, la fase de la enfermedad, el fenotipo, la asociación a demencia frontotemporal, el origen familiar y las mutaciones genéticas encontradas (2).

Tabla 8. Propuesta de clasificación para la ELA (2)

| | Fase clínica* | Fenotipo | Diagnóstico | Criterios de El Escorial |
|------------------------------|---------------|----------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| Términos obligatorios | 1 | Localización anatómica al inicio | ELP (>4 años) | Definida |
| | 2 | Simetría | ELA con predominio de NMS | Probable |
| | 3 | Edad (inicio juvenil) | ELA | Probable con apoyo de laboratorio |
| | 4 | Otros | ELA con predominio de NMI | Posible |
| | | | | AMP (>4 años) |
| Otros | | Familiar | Demencia frontotemporal | |
| | | | Mutación genética | |

Tabla 9. Fases Clínicas de Roche (14)

| | |
|----|--|
| 1 | Síntomas iniciales (primera región anatómica afectada) |
| 2A | Diagnóstico |
| 2B | Segunda región |
| 3 | Tercera región |
| 4A | Gastrostomía |
| 4B | Ventilación no invasiva |

Tabla 10. Fases clínicas ALS-MITOS (Modificado de 15. Anexo III). En la tabla 10a las distintas puntuaciones en ALFRS-R corresponden a una puntuación funcional p.ej. en el dominio "deambulación" las puntuaciones 4,3 ó 2 corresponden a una puntuación funcional de 0, y las puntuaciones de 1 ó 0 corresponden a una puntuación funcional de 1. La puntuación funcional indica el número de dominios afectados y su suma se traslada a la tabla 10b. En los apartados con dos dominios se sumarán las puntuaciones de los dos o de uno de ellos según se indique.

10a. Sistema de puntuación.

| ALFRS-R (dominios) | Ítems de la escala | Puntuación ALFRS-R | Puntuación funcional |
|--------------------|---------------------------------|--------------------|----------------------|
| Movilidad | 8 (deambulación) | 4, 3, 2 | 0 |
| | o | 1, 0 | 1 |
| | 6 (vestido e higiene) | 4, 3, 2 | 0 |
| | | 1, 0 | 1 |
| Deglución | 3 (deglución) | 4, 3, 2 | 0 |
| | | 1, 0 | 1 |
| Comunicación | 1 (habla) | 4, 3, 2 | 0 |
| | y | 1, 0 | 1 |
| | 4 (escritura) | 4, 3, 2 | 0 |
| | | 1, 0 | 1 |
| Respiratorio | 10 (disnea) | 4, 3, 2 | 0 |
| | | 1, 0 | 1 |
| | o | | |
| | 12 (insuficiencia respiratoria) | 4, 3 | 0 |
| | | 2, 1, 0 | 1 |

1ob. Fases clínicas según número de dominios afectados.

| Fases clínicas ALS-MITOS | Dominio funcional afecto |
|--------------------------|--------------------------|
| 0 | Ninguno |
| 1 | 1 |
| 2 | 2 |
| 3 | 3 |
| 4 | 4 |
| 5 | Éxito |

2. Información y apoyo en el diagnóstico. Es crucial dar la información sobre la enfermedad de forma adecuada. El profesional que dé la información debe conocer muy bien la enfermedad, pero además tener habilidad de comunicación, ya que se trata de un diagnóstico devastador. Esta parte del manejo de la enfermedad es decisiva para establecer una relación terapéutica satisfactoria, y los profesionales del equipo multidisciplinar deben estar adecuadamente formados y adquirir experiencia en este sentido (Tabla 11).

Tabla 11. Recomendaciones para comunicar el diagnóstico de ELA (modificado de 16)

| | |
|-------------------|--|
| Lugar | - Silencioso, confortable y privado |
| Estructura | - En persona, cara a cara - Situación del médico cercana al paciente - Tiempo suficiente - Conversación sin interrupciones externas |
| Destinatarios | - El paciente y las personas de confianza que él decida |
| Qué debemos decir | - Averiguar qué quiere saber el paciente sobre su enfermedad - Averiguar cuánto sabe el paciente sobre la ELA - Advertir que pueden ser malas noticias - Información gradual, percibiendo las necesidades del paciente - No hay cura, los síntomas progresan - El pronóstico es muy variable - Observar la reacción del paciente y de los demás participantes y permitirles que expresen sus emociones |

| | |
|--------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Hacer un resumen final de la conversación - Facilitar cualquier pregunta |
| Tranquilizar | <ul style="list-style-type: none"> - Explicar que las complicaciones tienen tratamiento - Subrayar que se aplicarán todas las medidas para mantener la funcionalidad del paciente - Asegurar que se le facilitarán todos los cuidados hasta el final - Asegurar que tendrá el control sobre las decisiones del tratamiento, es decir, que podrá rechazar o aceptar los tratamientos que se le propongan - Discutir la posibilidad de participar en ensayos clínicos - Informar sobre el derecho a segunda opinión médica |
| Cómo decirlo | <ul style="list-style-type: none"> - Con calidez, respeto, empatizando con el paciente - Dar las noticias al ritmo que requiera el paciente: dejar que se exprese |
| Lenguaje | <ul style="list-style-type: none"> - Elegir palabras sencillas y directas, evitar eufemismos y términos médicos; pero al mismo tiempo, tratarlo como a una persona adulta y capaz |
| Registro | <ul style="list-style-type: none"> - Anotar en la Historia Clínica un resumen del desarrollo de la entrevista |

3. Factores pronósticos (9). El pronóstico es variable, siendo en la mayoría de los casos una enfermedad progresiva, irreversible y con una esperanza de vida corta. Sería importante poder estimar la supervivencia aproximada en cada paciente para facilitar la toma de decisiones y la planificación anticipada tanto de aspectos relacionados con la vida personal del paciente como de las necesidades médicas y sociales. Aunque actualmente no existe una herramienta de uso común y con alto nivel de evidencia, existe un índice pronóstico que divide a los pacientes en tres grupos de riesgo, siendo marcadores de mal pronóstico la afectación bulbar o respiratoria, la velocidad de deterioro funcional según la ALSFRS-R y la presencia de disfunción ejecutiva (Tabla 12)

| Tabla 12. Factores pronósticos |
|--|
| Clínica bulbar |
| Pérdida de peso |
| Compromiso de la función respiratoria |
| Edad avanzada |
| Puntuación baja en la ALSFRS-R |
| Latencia corta entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico |

4. Genética. (17,18,19)

Entre un 5 y un 10% de todos los casos de ELA son familiares. Todos presentan un patrón de herencia mendeliana, fundamentalmente autosómica dominante, aunque también existen casos con herencia autosómica recesiva que se manifiestan en su mayoría como formas juveniles. Es importante señalar que la capacidad para identificar los casos de ELA familiar puede ser limitada debido a que: 1) el tamaño de las familias sea reducido, 2) la penetrancia de las mutaciones puede ser incompleta, por lo que casos familiares pueden parecer y ser identificados como esporádicos.

SOD1, *TARDBP*, *FUS* y *C9orf72* son los genes más frecuentemente asociados a ELA familiar. Sin embargo, como consecuencia de la aplicación de técnicas de secuenciación masiva en el estudio diagnóstico de las formas de ELA familiares, hasta la fecha se han identificado mutaciones en 19 genes diferentes. A medida que el número de genes implicados en ELA aumenta, mejora el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, gracias a que se identifican proteínas mutadas que intervienen en procesos biológicos muy diversos como son la función mitocondrial, el procesamiento de ARN, el tránsito nuclear o la agregación de proteínas.

El primer gen identificado como causante de ELA familiar fue *SOD1* en 1993, un gen que codifica el enzima superóxido-dismutasa tipo 1. Las mutaciones en *SOD1* son muy frecuentes, siendo responsables del 15 al 20% de las formas familiares. Entre las 185 mutaciones descritas en *SOD1*, la mayoría mutaciones *missense*, p. D90A es globalmente la más común y se asocia a un fenotipo de inicio insidioso y progresión lenta. Otras variantes se han asociado a fenotipos más graves y rápidamente progresivos.

Los siguientes genes en ser descritos asociados a ELA familiar fueron *TARDBP* y *FUS* (responsable del 4% y 3-5% de los casos, respectivamente). *TARDBP* codifica la proteína TDP-43, y esta proteína se encuentra acumulada en el interior de las neuronas degeneradas de la mayoría de los casos de ELA tanto esporádica como familiar, y también en los casos de demencia fronto-temporal (DFT). Este solapamiento en la anatomía patológica ha consolidado la teoría de que ELA y DFT representan un espectro de la misma enfermedad neurodegenerativa en la que el acúmulo de TDP-43 juega un papel fundamental, aunque no único.

En 2011 se identificó la expansión de un hexanucleótido en una región no codificante del cromosoma 9 (*C9orf72*) hasta en el 40% de casos de ELA familiar pero también en el 25% de DFT familiar. *C9orf72* se convirtió entonces en la causa genética más frecuente en estas entidades. Sin embargo, es importante señalar que la expansión en *C9orf72* confiere un riesgo moderado de desarrollar ELA: no tan alto como otros genes aunque mucho más alto que otras variantes comunes que se han descrito asociadas a ELA. Además se ha

comprobado que variantes en otros genes podrían modificar el efecto de la expansión *C9orf72*, y esto es importante tenerlo en cuenta a la hora de enfrentarnos al consejo genético a portadores de esta mutación (Tabla 13).

Tabla 13. Genes asociados a ELA y procesos en los que participan

| | |
|------------------------|--|
| Metabolismo ARN | C9orf72 TARDBP FUS hnRNPA1 hnRNPA2B1 SETX |
| | TAF15 ANG |
| Antioxidante | SOD1 |
| Transporte celular | ALS2 VAPB |
| Metabolismo proteínas | SQSTM1 VCP UBQLN2 OPTN |
| Crecimiento axonal | PFN1 |
| Señal glutamatérgica | DAO |
| Metabolismo ARN | ATXN2 |
| Proteína citoesqueleto | NEFH |
| Metabolismo proteínas | GRN |
| Angiogenesis | VEGF |
| Neurotransmision | UNC13A |

Consejo genético. Varios factores hacen que sea difícil interpretar las variantes genéticas encontradas en los pacientes con ELA y sus familiares y por tanto complican el consejo genético:

- Herencia oligogénica: se refiere a que a veces una mutación confiere un alto riesgo para padecer la enfermedad, pero por sí sola no es suficiente y requiere asociarse a otros modificadores genéticos o ambientales (como hemos explicado que puede suceder con la expansión *C9orf72*).
- Pleiotropía: es la capacidad de una mutación en un gen concreto para producir enfermedades diferentes (una misma mutación puede dar lugar a ELA o DFT, y debemos tenerlo en cuenta cuando estudiemos los antecedentes familiares del paciente).
- Penetrancia dependiente de la edad: todos los genes asociados a ELA tienen un riesgo de manifestación que es mayor a medida que avanza la

edad. A veces el tiempo necesario para que se manifieste la enfermedad es mayor que la vida del paciente, y por tanto no podremos asegurarle que vaya a padecerla. En aquellos casos en los que los portadores dentro de una misma familia fallezcan antes de que se manifieste la enfermedad, no se podrá identificar un caso como familiar, y no se realizará el estudio genético.

Todos estos factores plantean dilemas y cuestiones éticas muy serias y complejas de cara al consejo genético y al diagnóstico prenatal. La expansión *C9orf72* es el paradigma de esta complejidad en el consejo genético, y cuál es el abordaje correcto es una cuestión que aún está en debate.

El manejo del diagnóstico y consejo genético en pacientes con ELA familiar se realizará en la Unidad de ELA provincial, contando siempre con el respaldo de la Unidad de Referencia. A dicha Unidad podrán remitirse también los casos complejos o cualquier paciente, ya sea por deseo propio o a criterio de su neurólogo.

5. Tratamiento Farmacológico. Las medidas farmacológicas en la ELA pueden dividirse según su finalidad en:

Tratamiento neuroprotector y modificador de la enfermedad.

o **Riluzole.** Es el único fármaco que ha demostrado modificar la historia natural de la enfermedad. Su mecanismo se basa en una acción anti excitotóxica inhibiendo procesos relacionados con el glutamato. Cuatro ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que aumenta la supervivencia entre 2 y 3 meses. Otros estudios no controlados de tipo poblacional o sobre bases de datos sugieren un aumento de la supervivencia entre 6 y 21 meses. (20)

- Se recomienda su uso desde el diagnóstico de la enfermedad a una dosis de 50 mg /12h vo.
- Se realizará analítica que incluya función hepática (ALT) y hemograma antes y tras el inicio del tratamiento, cada mes durante 3 meses, cada 3 meses el primer año y posteriormente de forma periódica.
- No ha demostrado su utilidad en la esclerosis lateral primaria, atrofia muscular progresiva o paraparesia espástica hereditaria por lo que no se recomienda su uso de forma sistemática en estas patologías.
 - Existe una forma en solución para pacientes con PEG o trastornos de deglución (Teglutik®)

o **Otros tratamientos.** Una de las tareas fundamentales del neurólogo es proporcionar información al paciente y allegados sobre la gran variedad de alternativas terapéuticas que se ofrecen para la ELA a través de diferentes

medios, y que en ningún caso han demostrado ser efectivas. El pronóstico devastador de la enfermedad explica la búsqueda y uso de tratamientos alternativos y la permeabilidad que muestran los pacientes a este tipo de información.

A pesar de que en ninguno de estos tratamientos se han llegado a demostrar beneficios clínicos evidentes para el paciente, muchos afectados piden que se les prescriba o incluso llegan a tomarlos por cuenta propia. Toda esta información genera unas expectativas que luego no se ven satisfechas, crean frustración y suelen suponer un gasto económico elevado e innecesario.

Tratamientos sintomáticos.

El uso de la mayoría de los fármacos que se comentan a continuación se recomienda como aspectos de buena práctica clínica. Salvo excepciones no hay estudios específicos sobre su indicación en ELA o dichos estudios no han demostrado eficacia terapéutica. Tienen un uso fuera de indicación. Se señalarán las excepciones o Síntomas musculares (calambres, fasciculaciones, espasticidad, debilidad) (9)

- ✓ Calambres (tabla 14). La guía NICE (9) recomienda sulfato de quinina como fármaco de elección, baclofeno como segunda opción, y en tercer lugar tizanidina, gabapentina o dantroleno. Un estudio sugiere el uso de levetiracetam (16). También se han usado otros antiepilépticos como fenitoína o carbamazepina/oxcarbazepina. La FDA (*Food and Drug Administration*) retiró la indicación de sulfato de quinina para calambres por el riesgo de efectos adversos graves (trombocitopenia, arritmias cardíacas). Una revisión de la Cochrane encontró estos efectos adversos extremadamente raros (21).

Tabla 14. **Fármacos y dosis recomendadas para el tratamiento de los calambres musculares.** Se debe usar la dosis mínima eficaz y suspender si no hay respuesta tras alcanzar dosis máximas o toleradas. No hay evidencia científica suficiente que respalde su indicación. Su uso se considera fuera de indicación.

| Fármaco | Dosis |
|--------------------|---|
| Sulfato de quinina | 200mg /día VO en una toma nocturna o 200-400mg VO en 2 tomas |
| Baclofeno | De 10 a 60mg /día VO en 3 tomas |
| Tizanidina | Inicio con 2mg/8h y subir en 7 días hasta 4mg/8h. En espasticidad dosis máxima de 36mg/día VO |
| Gabapentina | De 300mg/8h VO a 800mg/8h VO |
| Dantroleno | Inicio con 25mg/día VO y aumentar cada 4-7 días hasta un máximo de 400mg/día VO en 4 tomas |
| Levetiracetam | De 500mg/12h VO a 1500mg/12h VO |
| Fenitoína | Hasta 100mg/8h VO |
| Carbamazepina | Hasta 400mg/8h VO |
| Oxcarbazepina | Hasta 300-600mg/12h VO. Máximo 1200mg/12h VO |

- ✓ Fasciculaciones. A veces no son percibidas por el paciente o son bien toleradas. Si no se toleran se pueden ensayar los mismos fármacos que en los calambres.
 - ✓ Rigidez muscular, espasticidad o hipertonía. Se usa baclofeno, tizanidina, dantroleno o gabapentina. También se ha usado el baclofeno intratecal (16).
 - ✓ No se recomienda tratamiento farmacológico para la debilidad muscular. Hay ensayos con memantina y gabapentina que no han mostrado beneficio.
- Fatiga. Se puede plantear tratamiento con modafinilo
 - Labilidad emocional. La labilidad emocional consiste en accesos involuntarios de risa y/o llanto incongruentes o desproporcionados respecto a la situación emocional del paciente. Hasta un 50% de los pacientes con ELA pueden presentar este síndrome y un tercio al inicio de la enfermedad. Se considera que una puntuación igual o superior a 13 en la escala CNS-LS (*Center for Neurologic Studies-Lability Scale*) (anexo IV) corresponde a una labilidad emocional clínicamente relevante.
 - ✓ Dextrometorfano/quinidina (20/10mg). Se recomienda su uso en base a dos ensayos clínicos (16). La FDA autorizó el uso de Nuedexta® (dextrometorfano/quinidina (20/10mg)) en 2010. No está comercializado en Europa porque, aunque en 2013, la EMA (Agencia Europea del Medicamento) autorizó su uso, la compañía farmacéutica retiró la solicitud por motivos comerciales. Puede elaborarse como fórmula magistral en farmacia hospitalaria.

- Depresión y Ansiedad. La incidencia es desconocida y los estudios realizados dan cifras dispares probablemente por diferencias metodológicas; hasta el 44% para la depresión y hasta el 30% para la ansiedad. Al aplicar los criterios de DSM-IV la incidencia de depresión mayor es del 9-11%. (22) No hay estudios específicos para el tratamiento de la depresión y ansiedad en estos pacientes.
 - ✓ La depresión puede tratarse con amitriptilina, inhibidores de la recaptación de serotonina, mirtazapina a las dosis habituales. El tratamiento y dosis se adaptarán a las características de cada paciente (deterioro cognitivo, edad, sialorrea, otras patologías).
 - ✓ El trastorno de ansiedad se tratará con benzodiazepinas.
 - ✓ Se recomienda valoración por Salud Mental y preferentemente por un profesional adscrito a la unidad multidisciplinar.
- Insomnio. Su origen suele ser multifactorial por lo que se recomienda identificar y tratar la causa (depresión, calambres, dolor, insuficiencia respiratoria). Se usa amitriptilina, mirtazapina o hipnóticos como zolpidem.
- Dolor. El dolor en pacientes con ELA no está suficientemente estudiado. Está producido por rigidez articular, contracturas musculares, estrés sobre huesos y articulaciones en un contexto de atrofia muscular, calambres, espasticidad, presión sobre la piel. Probablemente no se le presta suficiente atención, no se diagnostica y por tanto no se trata adecuadamente. Afecta a más de la mitad de pacientes con ELA (en algunas series hasta el 78% (23). No es exclusivo de fases avanzadas, donde está favorecido por la inmovilidad y será más intenso, sino que puede estar presente desde el inicio (24). Las características, origen, localización e intensidad son variadas y no se limitan a un patrón específico. Se debe preguntar sobre el dolor a los pacientes con ELA desde el inicio de la enfermedad y durante toda la evolución. Se recomienda usar el escalado analgésico de la OMS, desde AINES y analgésicos menores a opiáceos.
- Trombosis venosa profunda (TVP). Se estima que la incidencia anual de TVP en pacientes con ELA es del 2.7% (16). No existe evidencia que justifique la profilaxis de la TVP con anticoagulantes. Se recomienda medidas no farmacológicas como elevación de las piernas, medias compresivas y fisioterapia. Si aparece, la TVP debe tratarse con anticoagulantes orales con el mismo protocolo que se aplica en otros pacientes.
- Estreñimiento. Está causado fundamentalmente por la inmovilidad. Debe descartarse impactación fecal. Inicialmente se indican medidas dietéticas y posteriormente fármacos (polietilenglicol en sobres, lactulosa, lactitol, o supositorios de glicerina). Se puede asociar un lubricante como el aceite de

parafina y, si no es suficiente pautar medidas rectales (enemas) o metilnaltrexona s.c. en días alternos.

- Sialorrea. Iniciar tratamiento con fármacos como la amitriptilina o la escopolamina en parches, y en casos refractarios se recomienda el uso de toxina botulínica mediante infiltración en las glándulas salivales. Este punto se trata de forma más extensa en el apartado específico del capítulo V.

6. INVESTIGACIÓN

a. Ensayos clínicos

Los ensayos clínicos son una cuestión que de forma constante plantea el paciente con ELA a su neurólogo o bien el neurólogo pone encima de la mesa. La mayoría de los fármacos ensayados tienen un efecto neuro protector y hasta el momento ninguno ha demostrado resultados positivos sobre la supervivencia, salvo el riluzole cuyos resultados fueron publicados en 1994.

La mayoría de pacientes con ELA, en algún momento de su evolución, suelen mostrar el deseo de participar en alguno de los ensayos clínicos en marcha y es obligación del neurólogo conocer e informar sobre cuáles son los ensayos clínicos que se llevan a cabo en centros nacionales, así como ensayos multicéntricos internacionales.

En cualquier caso, pero mucho más en el caso de la ELA donde el pronóstico es fatal y no existe un tratamiento curativo, es fundamental que el neurólogo explique claramente al paciente en qué consiste un ensayo clínico, el concepto de placebo y dejar claro que participar en un ensayo no necesariamente significa conseguir un beneficio. A veces, muy al contrario, el fármaco ensayado puede provocar efectos secundarios o perjudiciales para la enfermedad, y ese es el objeto del ensayo clínico: comprobar la eficacia y seguridad de un fármaco, una vez que hay evidencias previas de un posible beneficio.

Para que el paciente no vea acrecentada su angustia por el hecho de no participar en un ensayo clínico, se debe dejar muy claro que si aparece un tratamiento efectivo como resultado de cualquiera de los ensayos clínicos en marcha, todos los pacientes se podrán beneficiar de él, independientemente de su participación o no en el ensayo.

Una vez transmitida la información, si es deseo del paciente participar, se debe facilitar el contacto del paciente con el investigador o centro responsable del ensayo: los ensayos clínicos son responsabilidad del promotor, no de la Unidad de ELA o centro hospitalario donde el paciente es tratado, y es el promotor el que dispone y debe aportar la financiación necesaria que cubra los costes de la participación del paciente (traslados, dietas, estancias, pruebas adicionales que se requieran).

La Unidad de ELA correspondiente debe estar en contacto con otras Unidades y centros para ampliar los registros de pacientes y facilitar el reclutamiento de pacientes en caso de que se planteen ensayos clínicos, ya que estos suelen ser multicéntricos.

No es objeto de esta guía y resulta imposible detallar todos los ensayos clínicos que se han concluido y los que están en marcha, ya que esto es algo que va cambiando casi a diario.

En las páginas web de los organismos oficiales se puede encontrar información actualizada acerca de los ensayos clínicos en marcha:

<http://www.alsconsortium.org/browse.php> (ALS Association)

www.juntadeandalucia.es/salud/ensayosclinicos

También hay fundaciones que aportan información en este sentido como la Fundación Luzón (<http://ffluzon.org/>) o las asociaciones de pacientes:

<http://www.elaandalucia.es/WP/ensayos-clinicos/> (ELA Andalucía).

b. Biobanco y Biomarcadores

Un biobanco es un establecimiento que recoge, almacena y distribuye material biológico y los datos asociados a dicho material con una finalidad terapéutica (por ejemplo, los bancos de sangre) y una finalidad investigadora. Están regulados por unas normas internacionales muy estrictas y deben cumplir los más altos estándares de calidad y experiencia para la distribución del material biológico y la información. En Andalucía disponemos del Biobanco del SSPA que integra a todos los biobancos andaluces, y está dedicado a la colección, tratamiento, conservación y cesión de muestras biológicas humanas a investigadores

(<http://www.juntadeandalucia.es/salud/biobanco/nosotros/estructura>).

Gracias a la existencia de los biobancos es posible recoger muestras biológicas de los pacientes con ELA, conservarlas a lo largo del tiempo en las condiciones ideales, y poder utilizarlas cuando sea necesario para el desarrollo de proyectos de investigación dedicados fundamentalmente a la búsqueda de biomarcadores. ¿Qué es un biomarcador y por qué son tan importantes en la ELA? Los biomarcadores son importantes indicadores de procesos biológicos normales y patológicos, y en la ELA básicamente son usados para indicar la presencia o el inicio de la enfermedad. Se trata de mejorar el diagnóstico precoz, así como la detección pre-sintomática de la disfunción neuronal. En última instancia, nos ayudarán a entender mejor el proceso de la enfermedad, a orientar nuevos tratamientos, y también a poder aplicar una terapia en fases muy tempranas, incluso antes de que se manifieste, de forma preventiva. Para ello es esencial contar con las muestras biológicas procedentes de pacientes donde poder investigar dichos biomarcadores. Las muestras

suelen obtenerse del paciente en vida y las más habituales son suero, plasma, ADN, LCR, piel o músculo.

Sin embargo, son las muestras de tejido nervioso las que ofrecen un mayor valor. Éstas únicamente pueden obtenerse post-mortem y se precisa del funcionamiento de un Banco de Cerebros (no disponible aún en nuestra Comunidad Autónoma). Es labor fundamental del neurólogo de la Unidad de ELA, con el apoyo del resto del equipo, la de informar sobre la importancia de la donación de este tipo de muestras, así como del procedimiento que se sigue para su obtención, la mayoría de las veces incruento y en cualquier caso mínimamente invasivo.

Otros biomarcadores fundamentales y poco conocidos son los de neuroimagen, y es importante el desarrollarlos mediante estudios amplios ya que la técnica es no invasiva y puede repetirse a lo largo de la evolución para obtener datos sobre la progresión de la enfermedad.

7. Puntos clave

- El diagnóstico de ELA se basa en la anamnesis, la exploración clínica y neurofisiológica, la evolución clínica y la exclusión de otras enfermedades, ya que no existe una prueba específica que confirme el diagnóstico de ELA.
- Todos los pacientes deben ser evaluados y tratados por un Equipo Multidisciplinar.
- Si existe sospecha clínica se debe garantizar la valoración por un Neurólogo en un plazo mínimo y el acceso a una Unidad Multidisciplinar de ELA.
- La información sobre el diagnóstico, pronóstico y tratamiento debe ser facilitada por un neurólogo especializado en la atención a la ELA
- La exploración neurológica debe incluir una evaluación neuropsicológica a todos los pacientes
- Ser portador de una mutación no determina inevitablemente que se vaya a padecer ELA. Existen evidencias que apoyan que el desarrollo de la enfermedad requiere la asociación de diferentes factores, tanto genéticos como ambientales.
- La distinción entre ELA familiar y esporádica no es siempre evidente, lo que complica el consejo genético
- La información sobre ensayos clínicos, avances en investigación y la recogida de muestras y conservación en Biobanco para la identificación de biomarcadores es función de los Neurólogos especializados / Centros de referencia.

Bibliografía

1. Swinnen B, Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2014;10:661-670.
2. Al-Chalabi A, Hardiman O, Kiernan MC, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. *Lancet Neurol* 2016;15:1182-1194.
3. Eisen A. Amyotrophic lateral sclerosis: a 40-year personal perspective. *J Clin Neurosci* 2009;16(4):505-512.
4. Tiryaki E, Horak HA. ALS and other motor neuron diseases. *Continuum (Minneapolis)* 2014;20(5):1185-1207.
5. Chiò A, Calvo A, Moglia C, et al. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:740-746.
6. Wooley SC, Strong MJ. Frontotemporal dysfunction and dementia in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 2015;33:787-805.
7. Beeldman E, Raaphorst J, Klein Twennaar M, et al. The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:611-619.
8. Phukan J, Elamin M, Bede P, et al. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:102-108.
9. National Clinical Guidance Center. Motor neurone disease: assessment and management. NICE guideline NG42. Methods, evidence and recommendations. February 2016.
10. Turon-Sans J, Gascón-Bayarri J, Reñé R, et al. Cognitive impairment in ALS patients and validation of the Spanish version of the ALS-CBS test. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2016;17(3-4):221-227.
11. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci* 1994;124 Suppl:96-107.
12. Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al. El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1(5):293-299.
13. Carvalho M, Dengler R, Eisen A, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clinical Neurophysiology* 2008;119:497-503.
14. Roche JC, Rojas-García R, Scott KM, et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2012;135:847-852.

15. Chio A, Hammond ER, Mora G, et al. Development and evaluation of a clinical staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:38-44.
16. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2012;19(3):360-375.
17. Al-Chalabi A, van den Berg LH, Veldink J. Gene discovery in amyotrophic lateral sclerosis: implications for clinical management. *Nat Rev Neurol* 2017;13(2):96-104.
18. Therrien M, Dion PA, Rouleau GA. ALS: recent developments from genetics studies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16(6):59.
19. Chiò A, Battistini S, Calvo A, et al. Genetic counselling in ALS: facts, uncertainties and clinical suggestions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:478-485.
20. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis/motoneuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Mar 14;(3):CD001447.
21. El-Tawil S, Al Musa T, Valli H, et al. Quinine for muscle cramps. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Apr 5;(4) CD005044.
22. Kurt A, Nijboer F, Matuz T, Kübler A. Depression and anxiety in individuals with amyotrophic lateral sclerosis: epidemiology and management. *CNS drugs* 2007;21(4):279-291.
23. Brettschneider J, Kurent J, Ludolph A. Drug therapy for pain in amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; (6) CD005226.
24. Rivera I, Ajroud-Driss S, Casey P, et al. Prevalence and characteristics of pain in early and late stages of ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013;14(5-6):369-372.
25. Bensimon Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med* 1994 Mar 3;330(9):585-91.
26. Turner MR, Kiernan MC, Leigh PN, Talbot K. Biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2009 Jan;8(1):94-109