



**CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE FARMACÉUTICOS**

Punto Farmacológico nº 75

**Esclerosis Lateral
Amiotrófica (ELA)**

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

SUMARIO

- ¿Qué es la esclerosis lateral amiotrófica?
- Epidemiología
- Impacto socioeconómico
- Manifestaciones clínicas generales
 - o Formas de presentación inicial
 - Síntomas y signos de la neurona motora inferior
 - Síntomas y signos de la neurona motora superior
 - Reflejos patológicos en los músculos de la vía aérea extratorácica
 - o Formas clínicas de la ELA
 - Forma clásica
 - Esclerosis lateral primaria
 - Amiotrofia espinal progresiva
 - Parálisis bulbar progresiva
- Etiopatogenia
- Tratamiento
 - o Objetivos generales
 - o Cuidados generales
 - Cuidados respiratorios
 - Aspectos nutricionales
 - Fisioterapia
 - Terapia ocupacional
 - Cuidados de la comunicación
 - Psicoterapia
 - o Tratamiento farmacológico
 - Tratamiento etiológico
 - Fármacos actualmente comercializados
 - Líneas farmacológicas en investigación
 - Tratamiento sintomático y de las complicaciones
 - Sialorrea
 - Dificultad en la expectoración
 - Labilidad emocional
 - Calambres
 - Espasticidad
 - Depresión
 - Alteraciones del sueño
 - Trombosis venosa profunda
 - Otras complicaciones asociadas
- El papel del farmacéutico
 - o Aspectos generales
 - o Detección precoz
 - o Asesoramiento farmacéutico al cuidador
 - o Aspectos asistenciales farmacéuticos

¿Qué es la esclerosis lateral amiotrófica?

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por una parálisis muscular progresiva que refleja una degeneración de las neuronas motoras en la corteza motora primaria, tracto corticoespinal, tronco encefálico y médula espinal. La expresión “esclerosis lateral” se refiere a la pérdida de fibras nerviosas acompañada de una cicatrización glial o esclerosis en la región lateral de la médula espinal, y *amiotrófica* a la atrofia muscular¹ por afectación de las neuronas motoras inferiores, acompañado de debilidad y fasciculaciones.

El 21 de junio se conmemora, año tras año, el *Día Mundial de la ELA* o *Día Internacional de la Lucha contra la ELA*, acodado por la **Alianza Internacional de Asociaciones de la ELA**. La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es también conocida como *enfermedad de Lou Gehrig* y, en Francia, como *enfermedad de Charcot*. Aunque en Europa no es muy conocido, *Henry Louis (Lou) Gehrig* es uno de los deportistas más recordados en Estados Unidos; como jugador de baseball, estableció un excepcional registro de 2.130 juegos consecutivos, que se mantuvo durante más de medio siglo y es considerado como el mejor jugador del siglo XX en ese deporte. Nacido en Nueva York en 1903, murió en esta misma ciudad en 1941, apenas dos años después de habersele diagnosticado una ELA. Mucho más conocido actualmente en todo el mundo es *Stephen Hawking*, el célebre físico y divulgador científico británico, que también padece ELA y cuyo estado físico se ha ido agravando paulatinamente hasta dejarlo prácticamente paralizado, forzándole a comunicarse a través de un dispositivo informatizado generador de voz. Su actitud es, sin duda, un ejemplo notable de lucha contra la adversidad y una clara manifestación de que la ELA no ha podido a lo largo de 50 años² con la extraordinaria lucidez científica ni con el empuje del espíritu humanista de Stephen Hawking.

En general, las **enfermedades neurodegenerativas** se caracterizan por una disminución en el número de células en determinadas poblaciones neuronales y el consiguiente deterioro funcional de las partes afectadas. Bajo esta denominación se incluye a un conjunto formado por más de cien enfermedades, la mayoría de causa desconocida, que tienen en común el curso progresivo de los síntomas debido a la desintegración paulatina de una o varias partes del sistema nervioso. Todas ellas presentan algunas características clínicas comunes, en cuanto a que su inicio es insidioso y su curso progresivo, sin remisiones (*Díez, 2009*).

Debido a que las enfermedades neurodegenerativas son de etiología desconocida, su clasificación se establece en función de las manifestaciones clínicas con las que se presentan, pudiendo entonces distinguirse aquellas que cursan con un *síndrome demencial* (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick y otras demencias neurodegenerativas), las que se manifiestan fundamentalmente con *trastornos del movimiento y la postura*

¹ El término **amiotrófica** procede del griego (*a*: partícula privativa o negativa, *mio*: músculo y *trófico*: nutrición).

² A **Stephen Hawking** le fue diagnosticada una ELA en 1963, con apenas 21 años de edad, momento en el que se le dio un pronóstico desfavorable (2 a 3 años de vida). En 1985 se le practicó una traqueotomía y desde entonces utiliza un sintetizador de voz para comunicarse.

(síndromes parkinsonianos, como la propia enfermedad de Parkinson, y síndromes discinéticos, como la enfermedad de Huntington, ciertas distonías, etc.), los *síndromes espinocerebelosos* (principalmente, las diversas formas de ataxia y la paraplejia espástica hereditaria), las *polineuropatías periféricas* y aquellas en las que la *debilidad y atrofia muscular* es la manifestación clínica fundamental, como es el caso de las *enfermedades de las neuronas motoras o motoneuronas*.

Las **enfermedades de las neuronas motoras** constituyen un amplio grupo de síndromes cuyo sustrato neuropatológico común es la degeneración de la primera motoneurona o *motoneurona superior* (corteza motora) y/o la segunda motoneurona o *motoneurona inferior* (núcleos motores del tronco cerebral o asta anterior medular), dando lugar a tres subgrupos: síndromes de la motoneurona superior (*esclerosis lateral primaria*), síndromes de la motoneurona inferior (*atrofia muscular espinal, poliomiелitis*, etc.) y síndromes de las motoneuronas superior e inferior, como es el caso de la *esclerosis lateral amiotrófica (ELA)*. Esta última fue descrita en términos clínicos por primera vez por Charles Bell, en 1830, aunque fue el médico francés Jean Marie Charcot quien realizó el primer estudio sistemático de la ELA, describiendo sus características clínico-patológicas de la enfermedad de forma muy similar a como se conocen actualmente.

Epidemiología

La incidencia³ de la ELA a nivel mundial es de 1-2 casos por 100.000 habitantes/año, aunque en determinadas regiones (como en ciertas islas del Pacífico Occidental), puede llegar multiplicarse por cien. La prevalencia mundial actual es de 1:20.000, siendo relativamente uniforme en los países occidentales; excepto en las zonas de elevada incidencia, el rango oscila entre 4 y 6 casos por cada 100.000 habitantes para el resto de los países. Es, por tanto, una *enfermedad rara*.

Por lo que respecta a España, la incidencia actual es de un nuevo caso por cada 100.000 habitantes y año, mientras que la prevalencia es de 3,5 casos por cada 100.000 habitantes. Según la *Fundación Española para el Fomento de la Investigación en ELA (FUNDELA)*, cada año se diagnostican en torno a 900 nuevos casos de ELA, situándose actualmente el número total en torno a los 4.000 pacientes.

La enfermedad suele aparecer de forma esporádica entre la población, pero entre el 4% y el 10% de los casos es de presentación familiar, aunque probablemente estos valores aumentarán a medida que las pruebas de análisis genético se generalicen. En España las formas hereditarias suponen el 4,8% actualmente.

A nivel global, el 80% de los nuevos casos de ELA se registran entre los 40 y 70 años de edad, con una incidencia máxima entre los 50 y los 60. En España se inicia como media a

³ **Incidencia:** número (o proporción en relación a la población general) de nuevos casos aparecidos por unidad de tiempo (anual, generalmente) en un país, región, mundo, etc. **Prevalencia:** número total (o proporción) de pacientes registrados en un momento determinado.

los 60,5 años en las formas no familiares y unos 10 años antes en las familiares, y suele ser más frecuente en hombres que en mujeres (1,5-2:1), al menos en forma no familiar, que es la mayoritaria, aunque esta tendencia tiende a igualarse por encima de los 70 años. En España la mortalidad ajustada por edad es de 1,5 fallecimientos por cada 100.000 habitantes y año.

Impacto socioeconómico

Además del extraordinario impacto personal que tiene la enfermedad, con una pérdida rápidamente progresiva del funcionalismo y una evolución mortal en torno a los cinco años en la mayor parte de los casos, las crecientes necesidades de los pacientes obligan a un esfuerzo extraordinario a los cuidadores (generalmente, la propia familia) y al Sistema Público de Salud. Habida cuenta de que la atención precoz de estos pacientes contribuye decisivamente, tanto en el propio paciente como en sus cuidadores, para prevenir o paliar el deterioro y afrontar el obligado proceso de dependencia.

Es importante tener en cuenta que, en tanto que es una enfermedad rara, existe la sensación de aislamiento e incompreensión que afecta a los pacientes y a sus cuidadores. Esto, junto al hecho de ser grave, degenerativa e invalidante, hace que la ELA genere en los afectados una sensación de soledad y de exclusión social, cultural y económica. En efecto, la principal consecuencia de la pérdida del control de los movimientos voluntarios es la progresiva dependencia del cuidador, que ocasiona en el paciente sentimientos de inutilidad, de frustración y la amargura a ser una carga para sus seres más queridos. Todo ello hace que la ELA afecte y provoque modificaciones notables en la vida del paciente, en su familia y en su entorno social. Desgraciadamente, no todos los entornos familiares y sociales responden bien ante el enorme esfuerzo económico, físico y emocional que supone la ELA.

Como ocurre en otros cuadros neurodegenerativos, como en las demencias, el cuidador principal frecuentemente tiene que dedicar mucho tiempo al paciente, buscando el difícil pero necesario equilibrio entre un trato afectuoso y la debida firmeza que debe mostrarse ante la autocompasión o la rebeldía infantil que en muchas ocasiones acaba manifestando el paciente debido a su impotencia funcional. Cuando el cuidador principal es un familiar – lo que es la situación más frecuente – es muy probable que tenga que reducir su jornada laboral o incluso abandonar su puesto de trabajo. Solo en casos excepcionales se plantea – o es posible – un cambio de domicilio debido a los problemas de movilidad asociados a la enfermedad; pero, en cambio, sí es frecuente que se realicen obras de adaptación del hogar para facilitar el desenvolvimiento del paciente y la del cuidador.

En esta situación, la educación y el soporte económico, sanitario, social y emocional a la familia por parte de los servicios asistenciales públicos y las asociaciones de pacientes son fundamentales en el proceso de atención al paciente. Esto es especialmente importante en lo referente a evitar la claudicación familiar, es decir, la incapacidad de la familia para responder adecuadamente a las demandas y necesidades del paciente y de sus cuidadores directos.

La cuestión económica es de gran relevancia en este tipo de cuidados, dada la complejidad y profusión de los requerimientos. Aunque en España el Sistema Nacional de Salud ofrece una cobertura amplia frente a las necesidades que ocasiona la enfermedad, son cuantiosos los gastos extraordinarios que no están cubiertos por las ayudas públicas (obras de readaptación del hogar, adquisición de mobiliario, baja laboral del paciente o de sus cuidadores, etc.) y en no pocas ocasiones las ayudas públicas, cuando llegan, lo hacen tarde o son insuficientes.

Manifestaciones clínicas generales

Formas de presentación inicial

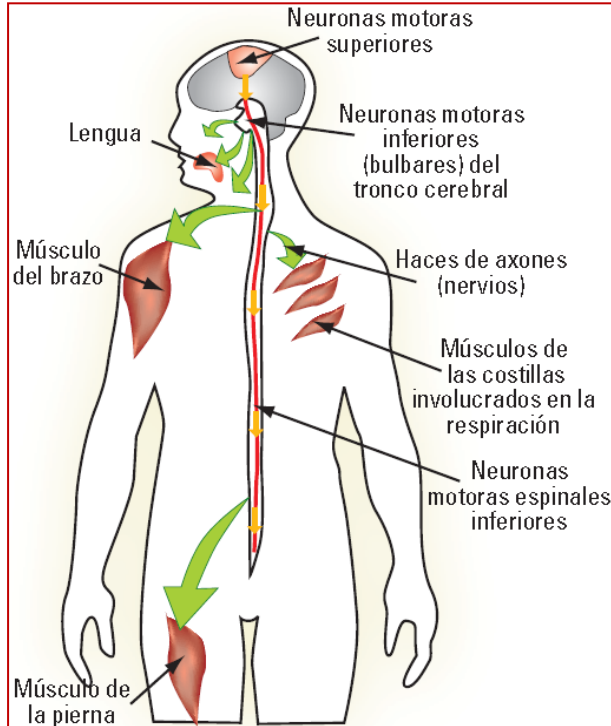
Aproximadamente dos terceras partes de los pacientes con ELA típica presentan la forma espinal de la enfermedad (inicio con afectación de las extremidades), caracterizada por la existencia de debilidad en músculo focal, de inicio distal o proximal en las extremidades superiores e inferiores. Progresivamente, puede desarrollarse una espasticidad en las extremidades atrofiadas y debilitadas, afectando a la destreza manual y a la marcha.

Según la *Guía para la Atención de Esclerosis Lateral Amiotrófica en España (Arpa, 2009)*, los primeros síntomas de la enfermedad se manifiestan por la aparición sin causa aparente – después de un traumatismo, en ocasiones – de debilidad y pérdida de fuerza localizadas en uno o más *miotomas*⁴ adyacentes, en alguna de las extremidades o en la región cefálica (bulbar). Los síntomas iniciales más frecuentes que causan la consulta de los pacientes afectados son:

- **Extremidades superiores:** pérdida de fuerza en la mano (dificultad para abrir una pinza de tender la ropa, abrocharse los botones de la camisa, coger objetos, etc.) y menos frecuentemente dificultad para levantar pesos o mantener los brazos extendidos.
- **Extremidades inferiores:** debilidad en el pie, manifestada como la imposibilidad para extender el dedo gordo o atonía general (*pie caído*), que puede conducir a frecuentes esguinces del tobillo.
- **Cabeza y cuello:** debilidad de los músculos de la lengua y de la faringe, que provoca *disartria* (alteración en la articulación de las palabras) y *disfonía* (alteración de la calidad de la voz, sin llegar a la afonía completa), con dificultad progresiva para pronunciar palabras, especialmente las consonantes linguales y palatales. Aunque es menos frecuente en las fases iniciales de la ELA, también puede haber dificultades para la deglución (*disfagia*), especialmente de líquidos, lo que puede provocar episodios de tos por atragantamiento.

⁴ Un **miotoma** es un grupo de músculos inervados por una misma raíz nerviosa procedente de un segmento determinado de la médula espinal.

El paciente puede también notar sensación de rigidez y torpeza de movimientos, que pueden predominar en una de las mitades del cuerpo (forma hemipléjica). Raramente la enfermedad se manifiesta de forma más generalizada en su inicio; es decir, afectando a las cuatro extremidades.



En aproximadamente un 2% de los casos la ELA comienza a manifestarse a través de síntomas respiratorios, asociados a una debilidad muscular que afecta precozmente a los músculos respiratorios, especialmente al diafragma. La aparición de disnea desencadenada por esfuerzos relativamente pequeños (como subir las escaleras de su casa) en una persona habituada a ellos, puede ser el primer síntoma de la enfermedad.

Globalmente, las manifestaciones clínicas de la ELA son debidas a una afectación específica del sistema neurológico que regula las funciones motoras, sin que se vean afectadas – al menos en principio – el resto de funciones del sistema nervioso. Quizá, la

característica clínica más notable es la asociación en un mismo territorio muscular de síntomas y signos, en grado variable, que reflejan la afectación de la neurona motora superior e inferior (ver imagen).

Sintomatología general

Tras un inicio generalmente localizado en alguna de las extremidades o en la cabeza, la evolución es hacia una parálisis progresiva de toda la musculatura esquelética en un plazo aproximado de 2 a 5 años. En el momento en que la musculatura respiratoria es afectada, el deterioro se hace más rápido y, de hecho, los problemas respiratorios constituyen la principal causa de ingreso hospitalario y de mortalidad en los enfermos con ELA.

Síntomas y signos de neurona motora inferior

La **debilidad muscular** es el síntoma más relevante de la ELA y es debida directamente a la muerte progresiva de neuronas motoras, comenzado a percibirse en términos reales cuando se ha perdido al menos un 50% de la población de neuronas motoras. Inicialmente afecta frecuentemente solo a un grupo de músculos, para ir difundiéndose posteriormente hacia otros grupos a medida que progresa la enfermedad. Por su parte, la **atrofia**

muscular – obviamente relacionada con la debilidad muscular – corresponde a la degeneración de las fibras musculares producida como consecuencia de la denervación.

Las **fasciculaciones** son contracciones espontáneas de un conjunto de fibras musculares inervadas por una misma neurona motora (unidad motora), debidas a alteraciones de la excitabilidad de la membrana de la neurona motora inferior o de su axón. Son fácilmente observables a simple vista y eso le diferencia de las *fibrilaciones*, que consisten en la contracción de una única fibra muscular y que solo se detectan mediante electromiografía. Las fasciculaciones se observan fácilmente en en brazos, pantorrillas, tórax y abdomen de los pacientes con ELA, especialmente si la capa cutánea de grasa no es abundante; también son características las fasciculaciones se observan en los bordes laterales de la lengua. A menudo el paciente no es consciente de ellas y se pueden observar con el músculo en reposo, siendo su frecuencia baja e irregular, repitiéndose a intervalos entre uno y cinco segundos. Esto las diferencia de las fasciculaciones benignas o *fisiológicas*, que aparecen frecuentemente en personas sanas y que son provocadas casi siempre por un sobre esfuerzo físico; estas fasciculaciones fisiológicas tienen una frecuencia mayor (varias contracciones por segundo) y se repiten con cierta regularidad, desapareciendo al cabo de algunos minutos o, más raramente, horas.

Otro síntoma común en los pacientes con ELA son los **calambres musculares**, contracciones dolorosas involuntarias sostenidas de los músculos, de 30 a 45 segundos de duración. Como ocurre con las fasciculaciones, también pueden presentarse en sujetos sanos (especialmente por la noche o tras ejercicios intensos, localizados principalmente en las pantorrillas). En la ELA se desencadenan tan solo con mínimas contracciones musculares y pueden afectar a cualquier músculo (cuello, mandíbula, manos, brazos, abdomen, muslos). Finalmente, la **reducción o pérdida de tono muscular** (*hipotonía o atonía*) y la **ausencia de reflejos miotáticos**⁵ (*arreflexia*) son características de las parálisis periféricas. A pesar de esto, en la ELA es característica la presencia de reflejos exaltados (respuestas exageradas ante estímulos pequeños) o patológicos en zonas con debilidad muscular.

Síntomas y signos de neurona motora superior

La pérdida de neuronas motoras corticales (superiores) no produce propiamente debilidad muscular, sino más bien **torpeza y pérdida de destreza**. El paciente suele manifestar una sensación de agarrotamiento que le dificulta los movimientos de las extremidades y que es debida a la pérdida del control inhibitorio que ejerce la vía córticoespinal sobre las neuronas motoras inferiores que inervan los músculos antagonistas.

Como consecuencia de la ausencia de relajación de los músculos antagonistas, aumenta el tono muscular en estos músculos, provocando **espasticidad**. Es característico el fenómeno de navaja, que consiste en que al forzar extensión de la articulación del codo o de la

⁵ Un **reflejo miotático** consiste en que al estirar un músculo éste responde con una contracción que se opone al estiramiento.

muñeca, se encuentra una resistencia anormal al inicio que luego cede bruscamente. En las extremidades superiores predomina en los flexores y en las inferiores en los extensores. Los reflejos musculares profundos, regulados por el arco reflejo miotático a nivel medular, quedan liberados a consecuencia de la pérdida del control por parte de la neurona motora cortical, dando lugar a un estado de **hiperreflexia** que se manifiesta incluso en zonas musculares que habitualmente no desencadenan ninguna respuesta ante estímulos mecánicos. Además, suelen ser *reflejos policinéticos*; es decir, un pequeño estímulo puede desencadenar varias contracciones repetidas y difundir incluso hacia otros grupos musculares próximos.

A diferencia de los reflejos miotáticos fisiológicos, que son monosinápticos, los **reflejos patológicos** son polisinápticos y su presencia corrobora la afectación de neurona motora superior. Entre los reflejos patológicos en las extremidades inferiores, el *signo de Babinski*⁶ es el más conocido y, aunque sólo se encuentra en un 50% de pacientes con ELA, su presencia es un signo inequívoco de la enfermedad. Hay también reflejos patológicos en las extremidades superiores que son utilizados con fines diagnósticos.

La **labilidad emocional** implica la presencia en el paciente de accesos de risa o de llanto de forma incontrolada, ante mínimos estímulos emocionales o incluso sin una causa aparente. Es un hallazgo frecuente en la ELA cuando hay afectación de musculatura bulbar e implica la liberación de las vías córticobulbares por lesión de la neurona motora cortical.

Reflejos patológicos en los músculos de la vía aérea extratorácica

El paso a la vía aérea de saliva no deglutida o de restos alimentarios desencadena una contracción muscular, con cierre de la glotis y aparición de episodios de sofocación o accesos de tos repetidos, frecuentemente angustiosos para el paciente. En condiciones normales, la ventilación y la deglución se coordinan de forma que durante la deglución se produce una apnea que es seguida de una espiración para arrastrar hacia el exterior los posibles restos de alimentos no deglutidos; sin embargo, en algunos pacientes con ELA este patrón está alterado y tras la apnea durante la deglución prolongada puede seguirle una inspiración, lo que aumenta de forma significativa el riesgo de aspiración. Esto es importante tenerlo en cuenta ya que durante la *ventilación mecánica no invasiva* (VMNI) que se utiliza en fases avanzadas de la ELA, el paso del aire puede suponer un estímulo capaz de provocar contracciones de los músculos laríngeos, hasta el punto de que estas alteraciones pueden hacer fracasar la propia VMNI.

Formas clínicas de la ELA

Con independencia de cuál sea la forma de presentación clínica de la ELA, los pacientes pueden verse afectados por una serie de **cambios cognitivos** de naturaleza variada, que van desde un leve déficit cognitivo, presente en la mitad de los pacientes, hasta llegar a casos a una demencia focal de tipo frontal, manifestada en un 3,5%. Los déficits

⁶ Consiste en la extensión dorsal del dedo gordo del pie, que suele ir acompañado de la apertura en abanico de los demás dedos cuando se estimula mecánicamente la planta del pie.

neuropsicológicos pueden aparecer en las fases más iniciales de la enfermedad y aparecen en mayor grado en pacientes con síntomas bulbares, pero el deterioro cognitivo no se limita sólo a este grupo. La gran mayoría de funciones neuropsicológicas afectadas son aquellas en las que el lóbulo prefrontal tiene un papel principal, especialmente la corteza prefrontal dorsolateral y premotora. La afectación neuropsicológica no se correlaciona con el resto de la clínica neurológica típica de ELA.

Los trastornos neuropsicológicos más comunes en la ELA son la disfunción ejecutiva, los trastornos de la atención y la alteración de la memoria. La **disfunción ejecutiva** es, posiblemente, la alteración neuropsicológica más frecuente y supone la existencia de algún grado de dificultad para formular objetivos y planificarlos, así como para la secuenciación, la autorregulación, la flexibilidad cognitiva y la resolución de problemas. También tiene efecto sobre la autoconsciencia y la conducta social. Aunque otras capacidades cognitivas estén intactas, la presencia de daño frontal puede impedir la efectiva interacción de estas habilidades. Por su parte, las **dificultades de la atención** generalmente incluyen una reducción de la velocidad de procesamiento de la información, dificultad para atender a más de una cuestión a la vez, sostener la atención durante una actividad o para centrarse en una tarea evitando las interferencias del entorno. Finalmente, los **problemas de memoria** suelen aparecer en menor grado y consisten tanto en la dificultad para aprender nueva información como para recordar lo ya aprendido.

Forma clásica

Asocia hallazgos típicos de neurona motora cortical y medular; suele iniciarse en extremidades superiores y progresar en poco tiempo hacia el resto de la musculatura, incluida la bulbar. Supone aproximadamente las dos terceras partes de los diagnósticos de ELA.

Esclerosis lateral primaria

Supone un síndrome específico del deterioro de la neurona motora cortical (superior) y de sus vías córticoespinal y bulbar. Por consiguiente, su evolución es algo más benigna que el resto de las formas clínicas de ELA; de hecho, la supervivencia de los afectados suele ser superior a los 5 años.

Amiotrofia espinal progresiva

También denominada *atrofia muscular primaria*, se manifiesta por signos de neurona motora inferior, mientras que los signos y síntomas relacionados con la afectación de la neurona motora superior están ausentes. También la progresión suele ser más lenta que la forma clásica.

Parálisis bulbar progresiva

Se manifiesta de entrada por un síndrome bulbar (disartria, disfonía, disfagia), con signos de neurona motora inferior bulbar (atrofia de la lengua y fasciculaciones linguales)

acompañados de labilidad emocional y signos de liberación de la vía córticoespinal a nivel de extremidades (hiperreflexia, espasticidad). Sea cual sea la forma de inicio de la enfermedad, alrededor del 80% de los pacientes con ELA acabarán desarrollando signos y síntomas de afectación bulbar, principalmente disfagia, disartria y alteraciones de la tos.

En la **disfagia** – alteración del transporte de alimentos o líquidos desde la boca hasta el estómago – puede producirse una falta de eficacia del proceso deglutivo, que puede desembocar en desnutrición y deshidratación, y una falta de seguridad, que implica el riesgo de aspiración pulmonar, infección respiratoria, neumonía y asfixia. Además, cuando el paciente no tiene reflejo tusígeno, puede sufrir una disfagia silente y con riesgo de infección respiratoria; por otra parte, la dificultad para toser y aclarar la garganta eficazmente de forma voluntaria limita las posibilidades de despejar los residuos de la faringe. En las personas con ELA de inicio bulbar la disfunción lingual es uno de los síntomas iniciales, con dificultad para masticar, impulsar el bolo alimenticio y controlar los líquidos. Por el contrario, los pacientes con ELA de predominio córticoespinal no suelen experimentar cambios en la deglución hasta años después del diagnóstico. Los principales signos de disfagia son episodios de atragantamiento, cambios de la voz después de deglutir, fatiga durante las comidas, infecciones respiratorias repetidas y pérdida de peso. Por lo que respecta a las alteraciones que afectan al habla, consisten en una reducción de la función respiratoria, que causa **hipofonía** y emisión entrecortada, y **disartria** de tipo mixto, con imprecisión para articular las palabras y alteraciones del timbre de la voz, así como enlentecimiento del habla. Finalmente, la afectación bulbar impide el cierre firme de la glotis durante la fase compresiva y altera la estabilidad de la vía aérea extratorácica durante la tos. Este problema llega a **impedir una tos espontánea efectiva**.

Etiopatogenia

Como se ha indicado, la ELA afecta a las neuronas motoras localizadas en el asta ventral de la médula espinal, los núcleos motores del tronco encefálico y las neuronas motoras superiores de la corteza cerebral. El proceso degenerativo afecta a las motoneuronas, pero deja indemnes a las restantes poblaciones neuronales, conservándose de forma funcional el sistema sensorial, los mecanismos reguladores de control y de coordinación de los movimientos, y las funciones intelectuales (aunque algunos pacientes pueden experimentar alteraciones neuropsiquiátricas, más ligadas a las limitaciones funcionales impuestas por la ELA que por la propia etiología de ésta). Las neuronas motoras relacionadas con los movimientos oculares y los músculos de los esfínteres tampoco suelen estar alteradas.

Todavía hoy carecemos de un modelo concreto que justifique la muerte selectiva de las neuronas motoras en la ELA, aunque se ha observado la presencia de inclusiones intraneurales inmunorreactivas de *ubiquitina* en las neuronas motoras superiores y de *TDP-43 (TAR DNA-binding protein 43)* en las neuronas motoras inferiores. No obstante, aún está sin resolver la cuestión de si la ELA es una proteinopatía, una ribonucleopatía o una mezcla de ambas; además, algunos de los mecanismos patológicos implicados parecen conectar de algún modo la ELA con la demencia frontotemporal y con otras patologías

neurodegenerativas, como las atrofas cerebelares y la distrofia miotónica, entre otros (Robbeercht, 2013).

Más del 90% de los casos de ELA tienen un carácter esporádico, atribuyéndose a interacciones entre diversos factores ambientales (incluyendo el propio estilo de vida) y las características genéticas y fisiológicas (como la edad o el sexo) de la persona afectada (Turner, 2013). Sin embargo, el 5-10% de casos son de presentación familiar, con un perfil hereditario típicamente autosómico dominante⁷. En concreto, en una revisión sistemática de la tasa de prevalencia de la ELA familiar (Byrne, 2011) sobre un conjunto de 38 estudios publicados sobre esta cuestión, se encontró una tasa del 5,1% (CI_{95%} 4,1% a 6,1%), siendo incluso inferior en los países de sur de Europa.

En 1993 se localizó una mutación de un gen codificador de la *superóxido dismutasa tipo 1* (SOD1) en el cromosoma 21 (21q22.11). La SOD-1 es un enzima que interviene en la eliminación de radicales libres intracelulares, que han sido implicados en la patogenia de la ELA y de otras muchas enfermedades. Actualmente se conocen más de 100 mutaciones distintas para este gen, que son responsables del 15-20% de las formas familiares y, por tanto, del 1-2% de todas las formas de ELA.

El 80% restante de pacientes con ELA de origen genético presenta mutaciones en otros genes. Un 2-5% presentan mutaciones en el gen *TARDBP* (1p36.22) que codifica para la proteína *TAR DNA-binding protein 43* (TDP-43), y un 1-2% presentan mutaciones en el gen *VCP* (9p13.3) que codifica para la proteína *Valosin Containing Protein*. Asimismo, hay varias mutaciones distintas en el gen que codifica por la proteína *profilina* (PFN1) que se encuentran presentes sólo en los miembros de las familias que desarrollan la ELA. La profilina es una parte clave en la creación y remodelización del citoesqueleto y el andamiaje de las células nerviosas; de hecho, en modelos experimentales, se ha comprobado que la interrupción de la síntesis de profilina detiene el crecimiento de los axones. Tras la identificación de las mutaciones en PFN1 en pacientes con ELA, se ha demostrado que estas mutaciones también eran responsables de la inhibición del crecimiento axonal en neuronas motoras en cultivo en el laboratorio (Wu, 2012) y que la profilina mutante se acumula en grupos en las células nerviosas, de igual manera como ocurre para otras proteínas anormales asociadas con la ELA y con otras patologías neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson y la de Alzheimer. Las células nerviosas con mutaciones en PFN1 también parecen contener acúmulos de la proteína TDP-43. El 2% de los casos aparentemente esporádicos también presentan mutaciones en el gen SOD1 e igualmente se han identificado mutaciones en TARDBP en casos esporádicos (Leigh, 2011).

En cuanto al mecanismo específico de la muerte neuronal, actualmente se considera que ésta podría ser la consecuencia de un proceso de **excitotoxicidad mediada por ácido glutámico**. Éste es un neurotransmisor excitatorio que desempeña un papel decisivo en el

⁷ La enfermedad puede manifestarse clínicamente incluso aunque uno de los dos alelos o copias del gen correspondientes no esté afectado.

funcionamiento neurológico normal, como respuesta rápida a los estímulos, estando estrechamente implicado en los procesos de cognición, memoria, movimiento y sensibilidad. Sin embargo, el glutamato a niveles excesivos es tóxico (excitotóxico) y se ha demostrado que puede causar daño neurológico, e incluso inducir la muerte celular programada (apoptosis) de las neuronas afectadas.

La liberación de ácido glutámico en grandes cantidades provoca una **hipertactividad glutamatérgica**, asociada a la acción sobre todos los tipos de receptores específicos presentes en la membrana neuronal; se trata de receptores *inotrópicos* (AMPA y NMDA) y *metabotrópicos*, cuya activación pone en marcha mecanismos que facilitan la entrada masiva de calcio desde el espacio extracelular. De esta forma se activan mecanismos enzimáticos intracelulares, que ponen en marcha o aceleran la muerte celular programada – apoptosis – de la neurona (Mora, 1999).

La importancia relativa de los diversos receptores de glutamato es objeto de investigación y polémica. Tradicionalmente se le ha venido dando más importancia, en el ámbito del modelo excitotóxico, al receptor AMPA (*Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico*), al que se le atribuye un papel central en la muerte celular y en la alteración del sistema de transporte de glutamato, todo ello participando en el proceso degenerativo de las motoneuronas. En este contexto, el receptor NMDA (*N-metil-D-aspartato*) siempre ha recibido mucha menos atención, aunque recientes datos referidos a su expresión en las motoneuronas y su influencia sobre los canales de calcio en éstas, están haciendo reconsiderar este estatus (Spalloni, 2013).

Según la teoría de la excitotoxicidad, la muerte selectiva de las neuronas motoras se debería a que éstas tienen una menor capacidad de contrarrestar el fuerte incremento de las concentraciones intracelulares de calcio, como consecuencia de su limitación para expresar de proteínas que se unen a éste y lo contrarresten facilitando su salida celular. Otros posibles mecanismos – perfectamente compatibles e incluso complementarios con el de la excitotoxicidad – son el estrés oxidativo, el daño mitocondrial, las alteraciones en el citoesqueleto y en el transporte axoplásmico y los fenómenos de neuroinflamación y autoinmunidad. En este sentido, la presencia de inclusiones intraneurales inmunorreactivas de *ubiquitina* en las motoneuronas superiores de los pacientes con ELA es coherente con el modelo de la excitotoxicidad, teniendo en cuenta que esta proteína, presente en la mayoría de los tejidos tiene, entre sus múltiples funcionales, la de dirigir el reciclaje de proteínas uniéndose a ellas y marcándolas para su destrucción en el *proteasoma*, un gran complejo presente en las células eucariotas y que degrada y recicla proteínas innecesarias. La presencia en cantidades elevadas de ubiquitina sugiere, entre otras muchas cosas, la existencia de degeneración neuronal, modificaciones de los receptores de la superficie celular, canales iónicos y vías de secreción, así como una respuesta al estrés y a moduladores extracelulares.

Entre los factores ambientales y de estilo de vida analizados de forma sistemática, son dos los que han recibido una especial atención: el tabaquismo y los pesticidas. En cuanto al

tabaquismo, se ha llevado a cabo un análisis combinado de los datos procedentes de cinco cohortes, incluyendo un total de 832 pacientes con ELA encontrados entre un colectivo de 562.804 varones y 556.276 mujeres (*Wang, 2011*). En este análisis, el tabaquismo fue asociado con un incremento del riesgo relativo del 44% ($RR=1,44$; $CI_{95\%}$ 1,23 a 1,68; $p<0,001$) de padecer ELA entre los exfumadores y del 42% para los fumadores aún en activo ($RR=1,42$; $CI_{95\%}$ 1,07 a 1,88; $p=0,02$). Asimismo, se observó que entre los fumadores de toda la vida, el riesgo era significativamente mayor ($p=0,03$) cuanto más jóvenes se iniciaron en el tabaquismo.

En lo referente a la **exposición a pesticidas** como posible factor de riesgo para la ELA, un meta-análisis de once estudios que incluyeron a más de 2.000 muertes de pacientes con ELA (*Malek, 2012*), la exposición a los pesticidas incrementaba el riesgo de ELA en un 88% ($RR=1,88$; $CI_{95\%}$ 1,36 a 2,61), aunque no se especificó el tipo de pesticida en la mayoría de los estudios.

Tratamiento

Objetivos generales

Por el momento, no se dispone de ningún tratamiento que sea capaz no solo de curar la enfermedad, sino tan siquiera de retrasar sustancialmente la evolución de la enfermedad. El **riluzol** es, hasta ahora, el único medicamento comercializado que ha demostrado prolongar – modestamente – la vida de los pacientes. La falta de un tratamiento farmacológico auténticamente eficaz, como ocurre con otras patologías neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, queda lamentablemente comprobado al considerar la gravedad de su pronóstico, que prevé que el 50% de los pacientes mueran en el plazo de 18 meses tras el diagnóstico, porcentaje que alcanza el 80% a los 5 años; de hecho, se estima que solo un 10% viven más de 10 años, aunque los casos diagnosticados en pacientes con 20 a 40 años de edad tienen más probabilidades de sobrevivir más de 5 años tras el diagnóstico.

Todo lo anterior viene a indicar que el manejo terapéutico de la ELA está enfocado actualmente a paliar los síntomas y a preservar durante el mayor tiempo posible la funcionalidad cotidiana del paciente; asimismo, se pretende prevenir o paliar los efectos psicológicos demoledores que la enfermedad provoca sobre el estado de ánimo de los pacientes, que tienen que soportar cómo se va anulando progresivamente su autonomía motora, su capacidad de comunicación oral, la deglución de alimentos y bebidas, e incluso la respiración, pero manteniéndose intactos en la gran mayoría de ellos los sentidos, el intelecto y los músculos de los ojos, lo que hace plenamente conscientes a los pacientes de su evolución adversa. Por tanto, el tratamiento es sintomático, paliativo y multidisciplinar. Además, en las fases más avanzadas, la ventilación no invasiva ayuda a prolongar la supervivencia y mejora la calidad de vida de los pacientes.

Como se especifica en la *Guía para el Manejo Clínico de la Esclerosis Lateral Amiotrófica* de la *European Federation of Neurological Societies (EFNS)*, la atención debe ser multidisciplinar, incluyendo, neurólogos, neumólogos, gastroenterólogos, especialistas en rehabilitación física, trabajadores sociales, terapeutas ocupacionales, logopedas, dietistas, psicólogos, dentistas, etc. La disponibilidad de clínicas o unidades especializadas reduce la incidencia de complicaciones y mejoran la calidad de vida de estos pacientes. Las recomendaciones que se indican en los epígrafes siguientes están basadas en dicha *Guía (EFNS, 2012)*.

Cuidados generales

Cuidados respiratorios

Una de las principales consecuencias de la pérdida de las motoneuronas es la incapacidad de los músculos de innervación bulbar para defender la vía aérea, con la capacidad de los músculos bulbares y respiratorios para conseguir una tos efectiva y con la capacidad del tórax para mantener una ventilación alveolar adecuada. Conviene no olvidar que las complicaciones respiratorias son la principal causa de muerte en los pacientes con ELA, fundamentalmente debido a la debilidad del diafragma, combinada con la aspiración pulmonar y las neumonías.

La evolución de los procedimientos y ayudas para conseguir una tos efectiva y una ventilación alveolar adecuada, ha logrado mejorar de forma sustancial la supervivencia y la calidad de vida, disminuyendo en el número de hospitalizaciones. La **ventilación mecánica no invasiva (VMNI)** es uno de los procedimientos fundamentales en el manejo de los pacientes con ELA y tiene como objetivo mejorar la ventilación alveolar sin necesidad de acceder a la tráquea. La ventilación no invasiva nocturna se inicia cuando el paciente es incapaz de dormir acostado, cuando los signos y síntomas de hipoventilación alteran significativamente el bienestar del paciente o cuando se produce hipoxemia nocturna excesiva. En general, se recomienda a partir de $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg acompañada de alteraciones clínicas o con una $\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg, con o sin manifestaciones clínicas.

Se recurre a la **ventilación mecánica invasiva (VMI)**⁸ cuando la VMNI no es eficaz o factible, y su importancia es tal que puede prolongar significativamente la supervivencia de los pacientes con ELA, en ocasiones durante varios años. Sin embargo, no hay datos controlados que permitan asegurar una mejora de la calidad de vida de los pacientes.

Aspectos nutricionales

El estado nutricional, cuantificado generalmente mediante la evolución del peso corporal, es uno de los principales factores de predicción de la evolución de la enfermedad y, en definitiva, de supervivencia del paciente. La mayoría de los problemas relacionados con la pérdida de peso, la debilidad muscular y consecuencias de las alteraciones nutricionales se

⁸ Implica la intubación endotraqueal.

relacionan fundamentalmente con la disfagia, aunque en ocasiones también pueden ocurrir también en su ausencia. En general, se estima que un índice de masa corporal (IMC) por debajo de $18,5 \text{ kg/m}^2$ o una pérdida de peso mayor o igual a un 10% son indicativos de déficit nutricional.

Cuando comienzan a aparecer los primeros problemas relacionados con la disfagia se recomienda adoptar progresivamente una serie de medidas para facilitar una correcta ingesta de los alimentos y de la bebida:

- evitar alimentos que puedan provocar atragantamientos,
- fragmentar las comidas,
- cambiar la consistencia de los alimentos: dieta triturada, utilización de espesantes,
- utilizar alimentos de fácil masticación y movilización con la lengua,
- adecuar la temperatura de los alimentos a las preferencias del paciente,
- utilizar técnicas para mejorar la masticación y la deglución.

Fisioterapia

Con el objetivo de mantener el mayor nivel posible de calidad de vida del paciente, mejorar su adaptación al entorno, aumentar su autonomía y resolver las complicaciones que vayan surgiendo a lo largo de la evolución de la enfermedad, es preciso que prestar al paciente un tratamiento neuorrehabilitador; de hecho, es recomendable que la fisioterapia forme parte del tratamiento del paciente desde el mismo momento del diagnóstico, con el fin corregir las posibles alteraciones de la postura, prevenir el dolor y disminuir la rigidez muscular. Es igualmente importante mantener la independencia funcional, especialmente para prevenir las caídas, y facilitar la marcha mediante determinadas ayudas técnicas.

En ningún momento debe olvidarse el decisivo papel que juegan los cuidadores en los domicilios, cuya instrucción no es menos importante que la del propio paciente. Su colaboración es esencial, dado que los pacientes con ELA suelen presentar una baja tolerancia al ejercicio físico, fatigándose rápidamente. Por ello, los ejercicios físicos deben tener una breve duración, pero pueden repetirse varias veces a lo largo del día.

Terapia ocupacional

La instrucción del paciente y de sus cuidadores directos en todo lo relativo a facilitar el cumplimiento adecuado de las actividades cotidianas es determinante. Por ello, la terapia ocupacional tiene un papel relevante, dirigido a mantener o paliar la función deteriorada y preservar la máxima autonomía y calidad de vida. En particular, debe tenerse presente que los pacientes con ELA pierden la habilidad para manejar pequeños objetos, como sostener un lápiz para escribir o coger los cubiertos para comer, o asir un picaporte para abrir una puerta. Existe un amplio catálogo de dispositivos y ayudas técnicas para ayudarles a mejorar el desempeño de estas actividades. Incluso, cuando se avanza en el deterioro motor y los actos de vestirse y desvestirse se vuelven difíciles, conviene adaptar la ropa y el calzado con cierres fáciles, como por ejemplo con velcro®, cinturones elásticos y otros dispositivos similares.

Cuidados de la comunicación

La disfagia es una de las limitaciones más frustrantes para muchos de los pacientes con ELA. Por ello, es aconsejable la intervención de un logopeda, con el fin de potenciar los músculos orofaciales, de sobrearticulación y respiratorios, con énfasis en la respiración diafragmática y costal inferior para optimizar los volúmenes respiratorios. Como en el caso de los ejercicios físicos, los logopédicos deben ser regulares y moderados, a fin de evitar la fatiga y empeorar el rendimiento. Es conveniente implicar, también en esto, al cuidador directo del paciente, con el fin de buscar la colaboración del paciente, especialmente cuando se detecta una actitud de rechazo o de hastío. A veces, sencillas instrucciones aportadas al cuidador permiten obtener excelentes resultados, en particular cuando se emplean algunas estrategias en la conversación con el paciente, como confirmar las preguntas y las respuesta dadas por el paciente, ofrecerle pistas del tema sobre el que quiere expresarse, mantener una actitud de humor ante los malentendidos que pudieran generarse, para que el paciente no sobrevalore su propia discapacidad, etc.

También en este capítulo se dispone de un amplio abanico de ayudas técnicas sencillas, que van desde un simple plafón en el que figure impreso un alfabeto, o determinadas palabras o símbolos, o una simple pizarra plástica con un rotulador de trazo grueso. Cuando el habla se torna ininteligible en condiciones normales, puede echarse mano de amplificadores de voz para los casos de hipofonía severa, avisadores acústicos, o incluso dispositivos con tecnología avanzada tales como comunicadores alfabéticos con síntesis de voz, sistemas de comunicación activados con la mirada o con pulsador, etc.

Psicoterapia

La ELA se asocia con un *síndrome frontotemporal* en el 5-15% de los pacientes, una forma de demencia que cursa con disfunción ejecutiva y cambios significativos en el comportamiento. Estos pacientes suelen tener un peor pronóstico que el resto. Asimismo, otro 30-40% de pacientes con ELA muestran signos leves de demencia o de pequeñas alteraciones de comportamiento. En definitiva, cerca de la mitad de los pacientes pueden experimentar algún tipo de alteración cognitiva, lo que tiende a empeorar el pronóstico. Estas alteraciones pueden aparecer incluso antes que los síntomas motores de la enfermedad.

Por otro lado, los pacientes con ELA y sus cuidadores presentan altos niveles de estrés asociados a la enfermedad. Todos precisan apoyo psicológico y soporte emocional con el fin de reducir los estados de ánimo adversos y favorecer la adaptación personal y social. Los miembros de la familia y los cuidadores pueden presentar sintomatología afectiva, además del propio estrés: ansiedad, depresión y sensación de aislamiento. En general, las familias necesitan atención, educación, orientación y apoyo. Algunas se adaptan mejor que otras, pero en su mayoría tienen dificultades, sobre todo al inicio de la enfermedad.

Tratamiento farmacológico

Tratamiento etiológico

Fármacos actualmente comercializados

Como ya se ha indicado, el **riluzol** (*Rilutek®* y *EFG*) es el único fármaco comercialmente disponible capaz de afectar la evolución clínica de la enfermedad, aunque lo hace de forma bastante modesta. Ha sido específicamente autorizado para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica, para prolongar la vida o el tiempo hasta la instauración de ventilación mecánica.

En una revisión sistemática de los cuatro principales ensayos clínicos controlados disponibles con riluzol para determinar los efectos del fármaco sobre su supervivencia (sin necesidad de traqueotomía) en total de 1.477 pacientes estudiados, los resultados agrupados mostraron (*Miller, 2012*) que la administración diaria de 100 mg de riluzol produjo beneficios en un grupo homogéneo de pacientes en los dos primeros estudios (tasa de riesgo; HR=0,80; CI_{95%} 0,64 a 0,99; p=0,042); cuando a estos se les añadió los procedentes del tercer estudio (que incluía a pacientes más ancianos y con fases más avanzadas de la enfermedad), el efecto global del tratamiento se redujo algo, aunque siguió siendo significativamente beneficioso (HR=0,84; CI_{95%} 0,698 a 0,997; p=0,046). En términos clínicos, esto representa una mejora del 9% en la probabilidad de sobrevivir un año (49% en el grupo placebo vs. 58% con riluzol) y un incremento de la supervivencia media de tres meses (11,8 vs. 14,8).

Sin embargo, no hay evidencias de que el riluzol tenga un efecto favorable sobre la función motora, la función pulmonar, las fasciculaciones, la fuerza muscular o los síntomas motores. Se estima que el *NNT* (número de pacientes que deben ser tratados) para retrasar una muerte 12 meses es de 11, lo que sugiere una eficacia muy modesta. Además, tiene poco efecto cuando se administra en las fases más avanzadas de la enfermedad y no está claro durante cuánto tiempo debe administrarse el tratamiento. En cualquier caso, el tratamiento debe instaurarse tan pronto como se diagnostique la enfermedad. La dosis diaria recomendada para adultos o pacientes de edad avanzada es de 50 mg/12 h. El empleo de dosis mayores no incrementan significativamente el beneficio terapéutico.

No se conoce cuál es el mecanismo exacto de acción del riluzol, aunque podría actuar inhibiendo la liberación de ácido glutámico, limitando así el mecanismo excitotóxico de la ELA. Asimismo, parece tener un efecto bloqueante específico sobre los canales del sodio, lo que podría contribuir a limitar la liberación de ácido glutámico al espacio sináptico.

El fármaco no parece ser especialmente tóxico, siendo raros los efectos adversos graves. No obstante, algunos efectos adversos menos relevantes clínicamente pueden ser bastante comunes. En concreto, la fatiga aparece en el 26% de los pacientes vs. 13% con placebo. Otros efectos adversos que pueden aparecer con frecuencia superior al 10% son astenia, náuseas y una elevación de los niveles de transaminasas. Dicha elevación ocurre habitualmente a partir de los 3 meses de tratamiento pero suele ser transitoria, disminuyendo paulatinamente sin necesidad de suspender el tratamiento en la mayoría de los casos. Con menor frecuencia (1-10%) pueden aparecer diarrea, dolor abdominal, vómitos, cefalea, mareos, parestesia, somnolencia y dolor.

Líneas farmacológicas en investigación

En los últimos años han ido apareciendo datos procedentes de ensayos clínicos con diferentes fármacos potencialmente útiles en el tratamiento etiológico de la ELA y con mecanismos de actuación muy variados. Lamentablemente, los resultados han sido decepcionantes en la mayoría de los casos y por el momento no existe ningún aval científico de que los siguientes medicamentos o sustancias resulten útiles: vitamina E, testosterona, antioxidantes como la coenzima Q₁₀ o el *Ginkgo biloba*, inmunoglobulinas, ciclosporina, interferones, glatirámico, factores neurotróficos (como el factor neurotrófico derivado del cerebro o *BDNF*), ceftriaxona, , gabapentina, minociclina, sales de litio, topiramato, oxandrolona, pentoxifilina, celecoxib, indinavir...

La utilidad del **factor de crecimiento similar a insulina de tipo 1** – *IGF-1* – o su versión recombinante la **mecasermina**, han sido estudiadas en tres ensayos clínicos, cuyos resultados han sido agrupados en un meta-análisis (*Beauverd, 2012*), incluyendo un total de 779 pacientes estudiados. En el primero de los estudios (llevado a cabo en Europa sobre 183 pacientes), la variación media en la puntuación de la escala AALSRS (*Appel Amyotrophic Lateral Sclerosis Rating Scale*) después de 9 meses no fue estadísticamente significativa (-3,3 puntos; CI_{95%} -8,68 a 2,08); por parte, el estudio norteamericano (266 pacientes) mostró una diferencia significativa de -6,0 puntos (CI_{95%} -10,99 a -1,01) y, al combinar ambos, la diferencia alcanzó significación estadística (-4,75 puntos; CI_{95%} -8,41 a -1,09). Sin embargo, en el tercero de los estudios, también realizado en Norteamérica (330 pacientes) pero con criterios más estrictos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas frente al placebo. En cualquier caso, no parece que se registre un incremento de la supervivencia de los pacientes con ELA tratados con IFG-1. Atendiendo al papel de la **creatina** en la producción de ATP, ha sido objeto de estudios experimentales en modelos animales de ELA, habiéndose obtenido algunos resultados interesantes, especialmente en ratones, donde se registró un incremento de la supervivencia. Sin embargo, varios ensayos clínicos realizados en pacientes con ELA han dado lugar a resultados contradictorios y poco claros. En este sentido, se ha llevado a cabo una revisión sistemática de tres ensayos aleatorizados comparando creatina (5-10 g/día) con placebo, sin que los resultados agrupados ninguna diferencia en la supervivencia de los pacientes ni en las puntuaciones de la escala AALSRS (*Pastula, 2012*).

Uno de los fármacos que más interés había despertado es el **dexpramipexol**, un estereoisómero del pramipexol (*Mirapexin*® y EFG), un agonista dopaminérgico utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Los datos iniciales sugerían un potencial terapéutico interesante y, por ello, se llevó a cabo un importante ensayo clínico de fase 3, doblemente ciego y controlado con placebo, en el que se incluyó a 943 personas en 81 localizaciones de 11 países. Desgraciadamente, el reciente análisis de los datos del estudio ha mostrado que el dexpramipexol no ha alcanzado el objetivo primario, es decir, mejorar la valoración combinada de supervivencia y funcionalidad a los 12 meses de tratamiento (NEALS, 2013).

Siguiendo la secuela de los estudios realizados en pacientes con fases avanzadas de la enfermedad de Parkinson, se sigue estudiando la utilidad de la **terapia con células madre**, tanto de tipo *embrionario* (CMe) como *adultas endógenas* (CMae). Las primeras son obtenidas a partir de blastocitos una semana después de la fertilización del óvulo; son células pluripotenciales, con capacidad para convertirse en cualquier tipo de tejido. Incluso se ha conseguido la diferenciación en este tipo de células a neuronas motoras capaces de formar conexiones con otras neuronas vecinas. A nivel experimental se ha comprobado que las CMe humanas (CMeH) pueden trasplantarse y sobrevivir largos periodos de tiempo en áreas dañadas, pero no se ha evidenciado ninguna recuperación funcional.

Por su parte, las *células madre adultas endógenas* (CMae) son células presentes en el organismo adulto y que tienen una cierta capacidad para transformarse en algunos tipos celulares diferentes. Las más estudiadas son las presentes en la médula ósea, que actúan fisiológicamente como origen de los diversos tipos celulares hematológicos, aunque también hay CMae en el cerebro y en la médula espinal. Estas células son multipotenciales y su capacidad de regeneración de un tejido dañado es menor que las pluripotenciales (como la CMe). Aunque se ha visto que las células madre neurales del adulto presentan cierta dificultad para proliferar en cultivos de laboratorio, su capacidad regenerativa de las CMae de médula ósea trasplantadas en ratones ha sido puesta de manifiesto en estudios experimentales sobre modelos animales; concretamente, se ha comprobado que son capaces de migrar al cerebro y convertirse en células que parecen neuronas. También en modelos animales de ELA se ha comprobado que el trasplante de células madre de médula ósea en la médula espinal ha mejorado la función motora de los animales y reduce la muerte de neuronas motoras, gracias a un efecto neurotrófico de las células madre.

Sin embargo, todavía es pronto para saber utilidad real en pacientes humanos con ELA y, como ha indicado la *Fundación para la Investigación de la Esclerosis Lateral Amiotrófica*, aún se está lejos la curación de la esclerosis lateral amiotrófica, aunque cada vez se está más cerca de frenarla. Actualmente, están en fase de desarrollo varios ensayos clínicos en España con células hematopoyéticas autólogas, introducidas en líquido céfalo-raquídeo y/o en médula espinal, esperándose contar con resultados en los próximos meses y años.

Sea como fuere, es importante **evitar el turismo de células madre**, es decir, la práctica de viajar a otros países para recibir infusiones celulares para luchar contra enfermedades sin tratamiento definitivo, como el Parkinson o la ELA, que no ofrece resultados positivos y en la mayor parte de los casos constituyen un fraude. En este sentido, el presidente de la *Organización Nacional de Trasplantes*, Rafael Matesanz, en el seno de la *X Reunión de Coordinadores de Trasplantes y Profesionales de la Comunicación* (18-19 de abril de 2013) explicó que el turismo de células madre lo practican personas con enfermedades sin tratamiento en sus respectivos países y que buscan una esperanza en distintos lugares del mundo, fundamentalmente en China, países latinoamericanos como Colombia y Cuba, o en Ucrania. Estos pacientes se someten a infusiones de células madre de distintas procedencias, como cordón umbilical, embriones o fetos, en lo que Matesanz considera como prácticas que rozan la ilegalidad, con resultados completamente inciertos y muchas veces desembolsando cantidades muy importantes. Unos resultados nulos en el mejor de los casos, pero que pueden llegar a ser claramente desfavorables para la salud y para la economía del paciente y de su familia.

Otra opción terapéutica que está siendo objeto de intensa investigación en ELA es la **terapia génica**. Por el momento, solo se dispone de ensayos en fase preclínica y con modelos de experimentación animal, en el que se han estudiado la utilización de genes que expresan factores neutróficos humanos utilizando agentes transfectores virales o de la SOD-1, con resultados alentadores. Asimismo, la técnica del silenciamiento génico o del RNA de interferencia (RNAi) se ha aplicado en modelos experimentales de la enfermedad y es una aproximación prometedora de un posible tratamiento, en principio para las formas familiares ligadas a mutaciones de la SOD-1, que podría extenderse a otras alteraciones genéticas conocidas.

Actualmente están en curso diversos ensayos clínicos en la Unión Europea (*EU Clinical Trials Register*) relativos al tratamiento de la ELA, incluyendo a **masitinib** (un inhibidor de la tirosina cinasa que actúa modulando la respuesta inflamatoria de los mastocitos implicados en la neuroinflamación), **ozanezumab** (GSK 1223249, un anticuerpo monoclonal que actúa sobre la proteína denominada *Neurite Outgrowth Inhibitor - Nogo-A* - que impide el desarrollo neuronal desde las conexiones neuromusculares), **TR019622** (un fármaco de estructura esteroídica con propiedades neuroprotectoras), **tirasemtiv** (CK-2017357, un activador de la troponina muscular), **ONO 2506PO** (un análogo del ácido valproico), **rasagilina** (*Azilect®*, un IMAO-B que reduce el metabolismo de la dopamina, utilizado como agente antiparkinsoniano), **memantina** (*Axura®, Ebixa®*; un antagonista de los receptores NMDA del ácido glutámico, utilizado actualmente en Alzheimer), **talampanel**, **carbonato de litio** (antimaniaco), **ácido taurodesoxicólico** y **ácido alfalipoico**. También están siendo objeto actualmente de ensayos clínicos – algunos en España – varios medicamentos de terapia celular, basado en el empleo de **células madre multipotentes** de origen osteomuscular y mesenquimatoso. Asimismo, la FDA de Estados Unidos ha autorizado recientemente la realización de un ensayo clínico con **fingolimod** (*Gilenya®*), atendiendo a su capacidad para bloquear el paso de algunas

células del sistema inmune al cerebro y a la médula espinal que potencialmente dañan a las neurona motoras.

Tratamiento sintomático y de las complicaciones

Sialorrea

El exceso de salivación en los pacientes con ELA es debido al deficiente cierre de los labios, falta de control postural de la cabeza y pérdida de la capacidad autonómica de la deglución, así como al cierre defectuoso del velo faríngeo y a alteraciones del sistema vegetativo. Este signo puede facilitar el desarrollo de estomatitis o de infecciones fúngicas en la boca; además, resulta muy molesto y humillante para el propio paciente, lo que refuerza la tendencia al aislamiento social.

Es habitual recurrir a fármacos con efectos anticolinérgicos y, en particular, a la **amitriptilina**, a pesar de que no se dispone de estudios específicos al respecto. Generalmente, suele ser suficiente con dosis bajas (10 mg/8 h), aunque en ocasiones pueden requerirse dosis superiores (hasta 50 mg/8 h). Algunos autores prefieren utilizar un anticolinérgico puro, como la **atropina** en gotas al 0,5-1% para administración sublingual (3-4 veces al día), debido a la corta duración de su acción, lo que resulta especialmente conveniente para evitar una permanente sequedad de boca. Aunque en España solo se dispone de medicamentos comerciales con atropina en forma de solución al 0,1 y 0,05%, la solución al 0,5% o 1% puede prepararse mediante formulación magistral. Cuando estos tratamientos pierden eficacia o son insuficientes, puede utilizarse **toxina botulínica** en infiltración en las glándulas salivares. Los resultados son, en general, satisfactorios, con una duración de los efectos beneficiosos de al menos dos meses y, en general, el tratamiento se tolera bien. Una opción cuando la farmacoterapia se torna ineficaz es la **radioterapia selectiva** de las glándulas salivares, que ha demostrado resultados muy satisfactorios. La cirugía no está indicada en este caso.

Dificultad en la expectoración

En general, los pacientes con insuficiencia respiratoria o bulbar suelen presentar dificultades para llevar a cabo una limpieza adecuada del árbol respiratorio; es decir, falla la expectoración y ello provoca la acumulación de moco, lo que es un factor pronóstico negativo, especialmente en pacientes con ELA sometidos a ventilación mecánica no invasiva (VMNI). Aunque se ha sugerido el empleo de fármacos mucolíticos como la **guaifenesina** o la **acetilcisteína**, o broncodilatadores como el **bromuro de ipratropio** o la **teofilina**, lo cierto es que no se dispone de estudios clínicos controlados específicos. En cuanto a los mucolíticos, solo se recomienda su uso cuando el paciente sea capaz de toser adecuadamente. El uso de dispositivos insufladores/exsufladores puede resultar útil, particularmente en pacientes con ELA afectados por neumonía. También se consideran útiles los dispositivos humidificadores ambientales.

Labilidad emocional

La presencia de signos de labilidad emocional puede llegar a afectar a más de la mitad de los pacientes con ELA, incluso en ausencia de síntomas motores. Hay datos clínicos que demuestran la eficacia en el tratamiento de estos síntomas con antidepresivos tricíclicos (**amitriptilina**) y con inhibidores de la recaptación de la serotonina (**citalopram**, **fluvoxamina**). Salvo la mejor tolerancia de estos últimos por tener menos efectos secundarios, no parece haber ninguna ventaja para una medicación. Hay estudios controlados que han demostrado la eficacia en esta indicación de la combinación a dosis de fijas de **dextrometorfano** y **quinidina**, no comercializada aún en España aunque ha recibido recientemente el informe favorable de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para su autorización en la Unión Europea.

Calambres

En fases avanzadas de la enfermedad un elevado porcentaje (hasta el 75%) de los pacientes puede experimentar dolor provocado por calambres, que aparecen generalmente antes de dormir y pueden llegar a ser muy molestos. Pueden ser aliviados mediante estiramientos y movimientos pasivos de las articulaciones, así por masajes, manteniendo el músculo afectado caliente y estirándolo hasta que el dolor se alivie. Una revisión sistemática de los medicamentos utilizados para tratar los calambres en pacientes con ELA (*Baldinger, 2012*), no ha encontrado ninguna evidencia sólida en la que pueda apoyarse el uso de baclofeno, vitamina E, riluzol, treonina, indinavir y memantina para esta finalidad. Por el contrario, un pequeño estudio abierto (*Bedlack, 2009*) sugiere que el **levetiracetam** podría ser beneficioso, por lo que puede ser recomendable en esta indicación cuando las maniobras de fisioterapia no resulten útiles.

Espasticidad

La **fisioterapia** es el mejor tratamiento para enfrentarse a la espasticidad en la ELA. Cuando no se obtenga una respuesta efectiva, suele recurrirse a los fármacos habitualmente utilizados en espasticidad, aunque el tratamiento farmacológico deberá hacerse de forma lentamente progresiva para evitar el empeoramiento de otros síntomas como la disfagia o la función ventilatoria. El fármaco de referencia es el **baclofeno** oral (dosis creciente a partir de 5 mg/8 h), aunque en administración intratecal es más eficaz en términos de control del dolor y de la calidad de vida de los pacientes, por lo que es preferida esta vía en cuadros refractarios de espasticidad. Como alternativa al baclofeno oral también se han utilizado **tizanidina** (6-24 mg/día), **gabapentina** (900-2.400 mg/día), **memantina** (60 mg/día), **tetrazepam** (100-200 mg/día) y **diazepam** (10-30 mg), aunque no se han estudiado específicamente en pacientes con ELA.

Depresión

Dado el carácter progresivo y el pronóstico de la enfermedad, es previsible que la sintomatología depresiva o ansiosa sea frecuente a lo largo de la evolución y de hecho, se produce en todas las etapas de la ELA. No menos importante es la que puede afectar a los

propios cuidadores del paciente, especialmente cuando se trata de familiares y allegados, lo que ha recomendable el tratamiento farmacológico con antidepresivos y/o ansiolíticos. Como antidepresivo, la **mirtazapina** puede ser mejor tolerada en las fases más avanzadas de la ELA que la amitriptilina y los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS: fluoxetina, paroxetina, escitalopram, citalopram), aunque debe valorarse si algunos de los efectos colaterales de estos últimos puede resultar útiles en el control de otros signos y síntomas de la ELA, como la sialorrea (atendiendo al efecto anticolinérgico de la amitriptilina). Por su parte, los ISRS puede ser preferibles en pacientes ancianos o con alteraciones cognitivas. En el caso de que el síntomas preponderante sea la ansiedad, puede recurrirse al **bupropion** o a una **benzodiazepina**.

Alteraciones del sueño

El insomnio es frecuente (30-50%) en los pacientes con ELA, especialmente durante la última fase de la enfermedad. Genera un considerable malestar y empeora el cansancio y la debilidad. Como tratamiento sintomático en pacientes con ELA, se han obtenido buenas respuestas con **amitriptilina** y con **zolpidem**. Asimismo, algún estudio clínico no controlado ha encontrado una respuesta favorable al **modafinilo** en el tratamiento de la fatiga en estos pacientes.

Trombosis venosa profunda

Los pacientes con ELA presentan un mayor riesgo de padecer trombosis venosa profunda, con una incidencia anual de al menos un 2,7% (*Qureshi, 2007*), que debe ser tratada mediante el empleo de anticoagulantes; sin embargo, hasta el momento no se dispone de pruebas que avalen el empleo preventivo de estos fármacos. Está recomendada la práctica habitual de fisioterapia.

Otras complicaciones asociadas

Aunque la ELA no afecta a la innervación intestinal, la inmovilidad y el tratamiento farmacológico de otros síntomas (opiáceos, atropina, amitriptilina, etc.) pueden causar **estreñimiento**. Por ello, están indicadas medidas dietéticas tales como aumentar la ingesta de líquidos y en fibra; además, en las fases más avanzadas puede requerirse el de laxantes estimulantes del peristaltismo (senósidos, bisacodilo), osmóticos (lactulosa, lactitol) o de acción local (supositorios de glicerina, enemas, etc.).

Asimismo, puede aparecer cuadros de **reflujo gastroesofágico** por afectación diafragmática a nivel del esfínter esofágico inferior. Además de las molestias propias de este cuadro, puede provocar disnea nocturna o dar lugar a una aspiración pulmonar del contenido gástrico, especialmente peligrosa. El tratamiento incluye medidas posturales, fármacos procinéticos (metoclopramida, etc.) y antisecretores gástricos (omeprazol, etc.).

Finalmente, el **laringoespasmo** – cierre brusco de las cuerdas vocales – puede provocar una sensación de pánico en el paciente por la imposibilidad de respirar, que suele ir seguida de estridor, es decir, un sonido agudo y anormal. Se trata de un signo que aparece

en fase temprana en el 2% de los pacientes con ELA, pero que puede llegar al 20% en los estadios finales. Afortunadamente, se resuelve en pocos segundos y de forma espontánea en la gran mayoría de los casos. En ocasiones, la causa es un reflujo gastroesofágico, por lo que el tratamiento de éste reduce su incidencia. También se han utilizado benzodiazepinas en esta indicación.

El papel del farmacéutico

Aspectos generales

La esclerosis lateral amiotrófica y, en general, todas las patologías neurológicas degenerativas tienen una extraordinaria importancia clínica y un enorme impacto socioeconómico, que desborda los datos meramente estadísticos, dadas las implicaciones personales y sociales que tienen. Por este motivo, el papel del farmacéutico como agente de salud tiene el múltiple cometido de participar colaborando activamente tanto en la detección precoz como en el proceso terapéutico del paciente, así como en la atención necesaria que los pacientes y sus cuidadores requieren. Este último aspecto es especialmente relevante, habida cuenta del elevado grado de dependencia que tienen los pacientes, que no se limita a las fases más avanzadas de la enfermedad. Al desgaste físico que impone la atención más inmediata, junto con el tiempo dedicado a ésta, los cuidadores suelen experimentar otro desgaste aún más demoledor: el emocional, que en el caso de la ELA puede llegar a ser especialmente grave.

La proximidad y accesibilidad del farmacéutico y la oficina de farmacia para el ciudadano facilita el ejercicio activo de una labor asistencial de gran calado, aunque en muchas ocasiones difícil de medir o evidenciar. Todo ello sin olvidar la prestación específica de dispensación, asesoramiento y seguimiento farmacoterapéutico especializado, amén de otras cuestiones no menos relevantes, como aspectos nutricionales, higiénicos, dispositivos y ayudas técnicas, etc.

Detección precoz

La colaboración en la detección precoz de los cuadros de ELA es fundamental, en la medida en que un diagnóstico temprano puede afectar de forma decisiva a su tratamiento y evolución. Por ello, es importante que el farmacéutico, en el ámbito de la oficina de farmacia, pueda detectar algún indicio que pudieran presentar algunas personas y, en su caso, recomendar la visita al médico a fin de confirmar o desechar cualquier sospecha inicial. Obviamente, el estudio específico y diagnóstico del paciente candidato a padecer a una ELA está reservado al médico especialista, específicamente el neurólogo. En este sentido, la labor del farmacéutico puede ayudar a detectar y encauzar precozmente hacia el médico algunos casos que, de otra manera, podrían acudir con un retraso que, en el ámbito de la ELA, tiene un efecto desfavorable sobre el pronóstico. Dado el carácter multifactorial de la enfermedad y la diversidad de cuidados que requiere este tipo de pacientes, la colaboración coordinada de los diferentes profesionales sanitarios resulta aún más imprescindible de lo habitual.

La importancia de un diagnóstico temprano se debe a que puede incrementar la probabilidad de iniciar precozmente las terapias neuroprotectoras que puedan minimizar el deterioro neuronal y prolongar la supervivencia, especialmente en los pacientes menores de 50 años. Asimismo, la detección precoz facilita el establecimiento de tratamientos sintomáticos, lo que mejora la calidad de vida del paciente; asimismo, permite prolongar la autonomía del paciente facilitando que siga realizando las actividades cotidianas. Y, en no menor medida, un diagnóstico médico precoz de la ELA evita o reduce la ansiedad de los pacientes ante la incertidumbre de unos síntomas que no comprenden pero que les van minando, y la utilización de tratamientos innecesarios, muchas veces obtenidos a partir de medios improcedentes o incluso peligrosos (comercio en internet de medicamentos, productos sanitarios y ayudas técnicas, así como foros sin garantías científicas, curanderismo y otras prácticas similares, etc.).

Como criterio básico, debe remitirse al médico a cualquier persona que diga experimentar un progresivo debilitamiento muscular, especialmente si ha notado que “ha perdido músculo”, o presenta algún tipo de dificultad en la fonación o siente dificultades respiratorias al hablar, siempre que se mantenga en el tiempo o que vaya a más. Son también indicios significativos la dificultad persistente para la expectoración y la incapacidad para toser. Obviamente, hay otros muchos síntomas y signos potencialmente relacionados, pero son de un carácter más inespecífico.

Asesoramiento farmacéutico al cuidador

Una vez establecido el diagnóstico y el tratamiento por el neurólogo, debe mantenerse una estricta coordinación con éste para evitar dar mensajes discordantes al cuidador. En cualquier caso, debe recordársele al cuidador que por el momento no existe ningún tratamiento curativo para la ELA y ni tan siquiera se puede frenar de forma sustancial la evolución de la enfermedad, aunque continuamente se van produciendo avances en el conocimiento de la enfermedad y de su tratamiento. Es preciso informar sobre los objetivos globales de éste, que está enfocado a paliar los síntomas y a preservar durante el mayor tiempo posible la funcionalidad cotidiana del paciente; asimismo, se pretende prevenir o paliar los efectos psicológicos demoledores que la enfermedad provoca sobre el estado de ánimo de los pacientes, que tienen que soportar cómo se va anulando progresivamente su autonomía motora, su capacidad de comunicación oral, la deglución de alimentos y bebidas, e incluso la respiración, pero manteniéndose intactos en la gran mayoría de ellos los sentidos, el intelecto y los músculos de los ojos, lo que hace plenamente conscientes a los pacientes de su evolución adversa. Por tanto, el tratamiento es sintomático, paliativo y multidisciplinar. Es importante indicar que a lo largo de la progresión de la enfermedad será necesaria la utilización de algunas ayudas técnicas y dispositivos para paliar las limitaciones funcionales creciente del paciente, así como controlar adecuadamente los síntomas psicológicos y conductuales, y prevenir o controlar las patologías asociadas.

Debe recordarse al cuidador la necesidad de adaptación del entorno del paciente, de tal manera que se facilite su orientación en su hábitat – normalmente, el propio domicilio del

paciente – y mantener medidas de seguridad para evitar accidentes y complicaciones. Desde la oficina de farmacia pueden facilitársele al cuidador catálogos y empresas distribuidoras de dispositivos y ayudas técnicas, algunas de las cuales pueden ser dispensadas por la propia farmacia. No menos importante es aconsejar al cuidador sobre la conveniencia de integrarse en asociaciones de pacientes, que pueden ayudar en gran manera a la hora de conseguir un asesoramiento personalizado acerca de las ayudas oficiales disponibles para poder hacer frente a los siempre onerosos cuidados requeridos por estos pacientes.

Para favorecer la autonomía para vestirse es importante simplificar al máximo las opciones de vestuario, utilizando ropa sencilla y cómoda, sustituyendo botones, cremalleras y cordones, por velcros y gomas. La actividad física y los paseos diarios aminoran la alteración del ritmo circadiano y el ejercicio físico aeróbico moderado mejora la coordinación, el estado de ánimo, el insomnio y las relaciones sociales. Sin embargo, la rehabilitación física requiere una cuidadosa dirección por profesionales cualificados. Es importante que los ejercicios físicos duren poco tiempo, con el fin de no agotar a los pacientes y de conseguir su actitud favorable.

Dado que la disfagia es uno de los síntomas que aparecen con más rapidez en la mayoría de los pacientes, debe aconsejarse medidas destinadas a favorecer una correcta ingesta de los alimentos y de la bebida, evitando aquellos alimentos que puedan provocar atragantamientos, fragmentando las comidas, adecuando la consistencia de los alimentos (dieta triturada, utilización de espesantes, etc.), utilizando alimentos de fácil masticación y movilización con la lengua, ajustando la temperatura de los alimentos a las preferencias del paciente y, en general, utilizando técnicas para mejorar la masticación y la deglución del paciente. Es fundamental mantener una buena hidratación y, como ya se ha mencionado, pueden requerirse espesantes en las comidas trituradas, con el fin de evitar infecciones respiratorias al producirse aspiraciones pulmonares.

Debe recordársele al cuidador que, especialmente, durante las fases avanzadas de la enfermedad, algunos pacientes pueden padecer ciertas formas de demencia, lo que aconseja mantener el contacto visual, evitando colocarse demasiado lejos o demasiado cerca del paciente, recurriendo al contacto físico cuando sea preciso para mantener la atención. Sin embargo, muchos de los pacientes mantienen en pleno vigor su capacidad intelectual y puede ser un sufrimiento adicional para ellos el que se les trate con los mismos procedimientos que si tuviesen un grado severo de demencia. En cualquier caso, debido a las notables limitaciones de comunicación que presentan (disfonía, disartria), es muy importante no tener prisa en las respuestas y nunca mostrarse agresivo.

Mientras el paciente mantenga una cierta capacidad de desplazamiento por sí mismo y con el fin de evitar las caídas, es conveniente retirar o fijar alfombras y cables, evitar la colocación de muebles que obstaculicen las vías de paso habitual del paciente, así como fijar la lámpara a la mesilla de noche y mantener la iluminación nocturna en el recorrido al baño, instalando asideros en la bañera y el inodoro.

Aspectos asistenciales farmacéuticos

Desde la oficina de farmacia es especialmente importante ofrecer al cuidador un **servicio personalizado de dispensación (SPD)**, empleando para ello dispositivos adecuados para una correcta aplicación de las pautas posológicas y una adecuada adherencia al tratamiento de los medicamentos prescritos por el médico, ya que los pacientes suelen estar intensamente polimedicados. Es muy útil darle al cuidador las instrucciones impresas, siempre de la forma más sencilla y, en la medida de lo posible, bajo la forma de lista o rutina diaria. Puede ofrecérsele al cuidador un **seguimiento farmacoterapéutico** que incluya la revisión del botiquín, a fin de eliminar todos los medicamentos caducados o potencialmente peligrosos que no hayan sido prescritos recientemente, así como advertir la posibilidad de peligrosas **interacciones farmacológicas**. En este sentido, es fundamental **evitar el consumo de ningún medicamento que no haya sido prescrito por el médico**, aunque sea de uso habitual.

El único fármaco autorizado expresamente para el tratamiento de la ELA es el **riluzol**, que no es especialmente tóxico, siendo raros los efectos adversos graves; no obstante, algunos efectos adversos menos relevantes clínicamente pueden ser bastante comunes. Son bastante comunes la fatiga, la astenia, las náuseas y una elevación de los niveles de transaminasas. Con menor frecuencia (1-10%) pueden aparecer diarrea, dolor abdominal, vómitos, cefalea, mareos, parestesia, somnolencia y dolor.

Como se ha indicado, los pacientes con ELA suelen estar intensamente polimedicados, siendo especialmente frecuente el uso de amitriptilina, que presenta unos marcados efectos anticolinérgicos (sequedad permanente de boca, taquicardia, estreñimiento, etc.); antidepresivos ISRS, como el citalopram o la fluoxetina (molestias digestivas, cefalea, etc.). Solo es aconsejable el uso de agentes mucolíticos, como la acetilcisteína, cuando la capacidad de toser del paciente no esté muy mermada. Es común, especialmente durante las fases más avanzadas, de agentes hipnóticos, que pueden provocar somnolencia durante el día (por ello, se suele preferir el empleo de agentes de duración corta, como el zolpidem). Los antisecretorios gástricos, como la ranitidina o el omeprazol, son de uso habitual para reducir las potenciales consecuencias de un reflujo gastroesofágico. También se hace habitual el empleo de laxantes, para tratar el estreñimiento. Por otro lado, salvo que expresamente sean prescritos por el médico responsable del paciente, normalmente no se requiere ningún tipo de suplemento vitamínico o nutricional.

Por último, debería hacerse un especial esfuerzo en **desacreditar las terapias “milagrosas”**, que algunos individuos o empresas sin escrúpulos anuncian, generalmente a través de internet o incluso en publicaciones generalistas, porque manipulan emocionalmente – y desvalijan económicamente – a los pacientes y a sus familias, ofreciendo garantías de unos resultados que en ningún caso van a conseguir, además de ser ilegales en la Unión Europea (no así, por desgracia, en algunos países “emergentes”).

Bibliografía

- **Arpa J, Enseñat A, García A, Gastón I, Guerrero A, Juan FJ, Martínez ML, Montero C, Povedano M, Tranche S.** Guía para la atención de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en España. Ministerio de Sanidad y Política Social, 2009. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/docs/esclerosisLA.pdf>
- **Baldinger R, Katzberg HD, Weber M.** Treatment for cramps in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Apr 18; 4: CD004157. doi: 10.1002/14651858.CD004157.pub2.
- **Beauverd M, Mitchell JD, Wokke JH, Borasio GD.** Recombinant human insulin-like growth factor I (rhIGF-I) for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Nov 14; 11: CD002064. doi:10.1002/14651858.CD002064.pub3.
- **Bedlack RS, Pastula DM, Hawes J, Heydt D.** Open-label pilot study of levetiracetam for cramps and spasticity in patients with motor neuron disease. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 10: 210-5.
- **Byrne S, Walsh C, Lynch C, Bede P, Elamin M, Kenna K, McLaughlin R, Hardiman O.** Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011; 82(6): 623-7. doi: 10.1136/jnnp.2010.224501.
- **Díaz LM, Fernández del Pozo B, Martín L.** Enfermedades neurodegenerativas. En: *Principios de Fisiopatología para la Atención Farmacéutica*. Módulo 4. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2009. pp. 43-71.
- **EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P, Hardiman O, Kollewe K, Morrison KE, Petri S, Pradat PF, Silani V, Tomik B, Wasner M, Weber M.** EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* 2012; 19(3): 360-75. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03501.x.
- **Leigh N, Wijesekera L.** Esclerosis lateral amiotrófica. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=106&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=esclerosis-lateral-amiotrofica&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedade\(s\)/grupo%20de%20enfermedades=Esclerosis-lateral-amiotrofica&title=Esclerosis-lateral-amiotrofica&search=Disease_Search_Simple](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=106&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=esclerosis-lateral-amiotrofica&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedade(s)/grupo%20de%20enfermedades=Esclerosis-lateral-amiotrofica&title=Esclerosis-lateral-amiotrofica&search=Disease_Search_Simple) (actualización: mayo de 2011)
- **Malek AM, Barchowsky A, Bowser R, Youk A, Talbott EO.** Pesticide exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis of epidemiological studies: pesticide exposure as a risk factor for ALS. *Environ Res.* 2012; 117: 112-9. doi: 10.1016/j.envres.2012.06.007.
- **Miller RG, Mitchell JD, Moore DH.** Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Mar 14; 3: CD001447. doi: 10.1002/14651858.CD001447.pub3.
- **Mora JS (ed).** Esclerosis lateral amiotrófica. Una enfermedad tratable. *Prous Science*, 1999.
- **NEALS.** Biogen Announces Phase III Trial of Dexpramipexole Did Not Meet Endpoints. http://www.alsconsortium.org/news_press_release_biogen.php. 3 enero 2013.
- **Pastula DM, Moore DH, Bedlack RS.** Creatine for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12; 12: CD005225. doi: 10.1002/14651858.CD005225.pub3.

- **Qureshi MM, Cudkowicz ME, Zhang H, Raynor E.** Increased incidence of deep venous thrombosis in ALS. *Neurology* 2007; 68: 76-7.
- **Robberecht W, Philips T.** The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurosci.* 2013; 14(4): 248-64. doi: 10.1038/nrn3430.
- **Spalloni A, Nutini M, Longone P.** Role of the N-methyl-d-aspartate receptors complex in amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim Biophys Acta.* 2013; 1832(2): 312-22. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.11.013.
- **Turner MR, Hardiman O, Benatar M, Brooks BR, Chio A, de Carvalho M, Ince PG, Lin C, Miller RG, Mitsumoto H, Nicholson G, Ravits J, Shaw PJ, Swash M, Talbot K, Traynor BJ, Van den Berg LH, Veldink JH, Vucic S, Kiernan MC.** Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2013; 12(3): 310-22. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70036-X.
- **Wang H, O'Reilly ÉJ, Weisskopf MG, Logroscino G, McCullough ML, Thun MJ, Schatzkin A, Kolonel LN, Ascherio A.** Smoking and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a pooled analysis of 5 prospective cohorts. *Arch Neurol.* 2011; 68(2): 207-13. doi: 10.1001/archneurol.2010.367.
- **Wu CH, Fallini C, Ticozzi N, et al.** Mutations in the profilin 1 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature.* 2012; 488(7412): 499-503. doi: 10.1038/nature11280.

Web de interés

- **ALS Therapy Development Institute.** <http://www.als.net/>
- **ALS Worldwide.** <http://www.alsworldwide.org/>
- **Asociación Española de ELA (ADELA).** <http://www.adelaweb.com/>
- **European Federation of Neurological Societies (EFNS).** <http://www.efns.org/>
- **EU Clinical Trials Register.** <https://www.clinicaltrialsregister.eu>
- **Federación Española de Enfermedades Neuromusculares.** <http://www.asem-esp.org>
- **Fundación Española para el Fomento de la Investigación en ELA (FUNDELA).** <http://www.fundela.info/>
- **Fundación para la Investigación de la Esclerosis Lateral Amiotrófica.** <http://www.fundacionela.com/fundacion-objetivos.php>
- **Sociedad Española de Neurología.** <http://www.sen.es>