



Artículo de revisión

Disfuncionalidades neurofisiológicas y alteraciones en la calidad de vida en poblaciones con esclerosis lateral amiotrófica

Neurophysiological dysfunctions and alterations in the quality of life in populations with amyotrophic lateral sclerosis

Nicolás Parra-Bolaños ^{1*}

¹ Instituto de Neurociencias y Neurorehabilitación Aplicada y Funcional. Medellín, Colombia.

Resumen

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA), es una enfermedad neurodegenerativa que deteriora gradualmente las motoneuronas. La corteza cerebral es una de las áreas más afectadas durante la evolución de la ELA, comprometiendo además, regiones del tronco encefálico y los núcleos basales. Los daños provocados por esta enfermedad, ocurren a nivel neuromotor y respiratorio, siendo ésta última, la causa de los decesos en pacientes que la padecen. La Calidad de Vida (CV), en las poblaciones con esta enfermedad, tiende a decrecer significativamente, y los métodos de diagnóstico y previsión son poco efectivos para detectar la ELA y abordarla eficazmente. Es necesaria una labor mancomunada e interdisciplinaria para conseguir mejorar el grado de CV en estos pacientes y en sus cuidadores.

Palabras clave: esclerosis lateral amiotrófica, motoneurona, calidad de vida, neuropatología

Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease that gradually deteriorates motor neurons. The cerebral cortex is one of the most affected areas during the course of ALS committing regions of the brainstem and basal ganglia. The damage caused by this disease occurs on a neuromotor and respiratory level; being this the last cause of deaths in patients who have it. The Quality of Life (QoL) in populations with this disease tends to decrease significantly, and the methods of diagnosis and forecasting are ineffective when detecting ALS and address it effectively. More interdisciplinary studies need to be done in order to improve the degree of QoL in patients that have ALS and their caregivers.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, motoneuron, quality of life, neuropathology

Introducción

La enfermedad de origen neurodegenerativo, conocida como Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), es una enfermedad que afecta severamente el sistema nervioso central. Esta enfermedad es también nombrada como Mal de Lou Gehrig, ya que en la década de 1930 a 1940 se hizo presente esta enfermedad de forma explícita (Gordon, 2013) en un beisbolista norteamericano, por quien dicho mal fue bautizado con su nombre. En cuanto a los casos reportados en Europa, se denominaron a los pacientes que sufrían de la misma condición, como personas con Enfermedad de Charcot, en honor al famoso médico francés Jean Charcot. La naturaleza de la ELA, consiste en ser una enfermedad que daña principalmente los sistemas neuromusculares (Tzartos, 2013), al atrofiar sistemáticamente las redes de motoneuronas, lo cual produce disfunciones orgánicas severas (Onders, Elmo, Kaplan, Katirji & Schilz, 2014), y generalmente culmina con el deceso del paciente.

La degeneración gradual, pero extremadamente agresiva, de la ELA sobre las raíces neuronales y sobre las células nerviosas de tipo motor, produce indefectiblemente un debilitamiento de todo el sistema musculoesquelético (Sanjuán-López, Valiño-López, Ricoy-Gabaldón & Vereá-Hernando, 2014) del individuo que padece el Mal de Lou Gehrig. La denervación fascicular que sufren los músculos, durante la evolución de la ELA, adormecen uno a uno los ligamentos de las extremidades del cuerpo, y

finalmente producen una atrofia generalizada en toda la fisiología del paciente, de modo que anula la conducta motora casi en su totalidad. Solo entre el 10 y 12% de los casos reportados e investigados en profundidad en torno al Mal de Lou de Gehrig (Hu, 2013), poseen una etiología genética o familiar, el resto de casos reportan una aparición esporádica. La ELA presenta su mayor avance en los primeros seis años de desarrollo de la enfermedad (De Carvalho, Eisen, Krieger & Swash, 2014), y tiene un poco más de incidencia sobre los hombres, que sobre las mujeres.

La ELA comienza su recorrido fisiológico en el encéfalo, dañando el control voluntario de los sistemas musculares, tomando como punto de partida regiones cerebrales específicas encargadas del tono muscular (Kalmár, Lu & Greensmith, 2014), y luego daña las neuronas de la medula espinal, lo que afecta seriamente la regulación del sistema respiratorio y cardíaco, pues al perder el paciente el control automático sobre sus órganos vitales (Heritier, 2013), queda en riesgo de fallecer ante la inminencia del Mal de Lou Gehrig. La prevalencia de la ELA ronda aproximadamente al 11% de la población mundial, pero cabe resaltar que esta tasa porcentual se debe a razones de índole genético (He, Mangelsdorf, Fan, Bartlett & Brown, 2014), mientras que otros muchos casos que no están ubicados dentro de este margen, poseen hasta la fecha, etiología multifactorial, y aún no hay una causa unívoca definida con total precisión.

* Correspondencia: nicolasparra127@gmail.com. Instituto de Neurociencias y Neurorehabilitación Aplicada y Funcional (INNAF). Av. 33 No. 78 – 98. (Torre Médica Spazio). Fono: (+57) (4) 421 70 87.

Uno de los mayores problemas registrados a nivel sanitario, con respecto a la ELA, es que no existen hasta el momento, mecanismos o tecnologías médicas capaces de predecir con suficiente antelación (Araujo, 2014), los primeros rastros de origen del Mal de Lou Gehrig, puesto que cuando se ha detectado alteración motora o pérdida de tono muscular, generalmente ya es demasiado tarde para el paciente (Mesci, 2014). Tan pronto como se realiza el diagnóstico especializado de la ELA, suele estar en condición avanzada, por lo que la vida de la persona afectada no tiende a prolongarse por más de 11 o 12 años (Doi, Atsuta, Sobue, Morita & Nakano, 2014) como máximo, aunque usualmente la enfermedad suele ser tener un factor de mortandad, vinculado a la supervivencia del paciente solo por 5 años más (Stutzki, Schneider, Reiter-Theil & Weber, 2012), luego de detectada la enfermedad.

Entre los factores de riesgo predisponentes a desarrollar la ELA, se cuenta el tener algún miembro de la familia con Mal de Lou Gehrig, algunos casos aislados de mutaciones genéticas recesivas (Padhi, Banerjee, Gomes & Banerjee, 2014) que solo se activan en situaciones concretas y quizá algún factor de carácter neurológico que aún no se ha determinado como causa primaria. La debilidad en piernas y en brazos, además del encogimiento muscular (Escarrabill, Vianello, Farrero, Ambrosino, Llorens & Vitacca, 2014), son uno de los rasgos característicos más notorios en el avance de la ELA en el organismo del paciente. Se debe diferenciar entre la ELA de tipo bulbar, con respecto a la ELA de tipo esporádica (Kuffner, 2014), ya que la primera, es de carácter mucho más agresivo que la segunda, y ello es un factor decisivo para describir el avance de la enfermedad.

Diagnóstico Diferencial de la Esclerosis Lateral Amiotrófica

Este apartado se torna problemático y lleno de lagunas en el conocimiento, ya que hasta la fecha, no existen pruebas estandarizadas y convalidadas para todos los sistemas de salud del mundo, pues la ELA es de difícil diagnóstico, dado el amplio abanico de síntomas expresados por ella, y la realización efectiva del diagnóstico temprano de la misma (Burns, Graham, Rose & Simmons, 2012), es sumamente complicado, debido a que aún no se han diseñado pruebas tempranas de marcadores genéticos para descifrar la aparición primitiva de la ELA. Esta enfermedad es la forma más común en cuanto a afecciones progresivas de las redes neuronales motoras, y la detección de lesiones en la vía piramidal (Tateno et al., 2014), es uno de los elementos más valiosos para determinar si lo que se observa a nivel experimental y clínico, es ELA u otra enfermedad asociada.

Para llevar a cabo el diagnóstico diferencial del Mal de Lou Gehrig, es fundamental hacerle al paciente con presunción de ELA, una serie de evaluaciones clínicas y de neuroimagen (Mitsumoto, Brooks & Silani, 2014), que involucran pruebas genéticas, pruebas de sangre, administración de baterías neuropsicológicas, neuromotoras, electroencefalogramas (EEG), electromiogramas (EMG), evaluación de la velocidad de conducción nerviosa (NCV), resonancia magnética funcional (IRMf), exámenes cervicales, biopsias musculares, y baterías neurológicas (Chen, Wu, Tai & Lin, 2014) para descartar otras enfermedades asociadas, y para medir el daño funcional ocasionado por la ELA en el paciente.

La detección de signos como calambres, fasciculaciones, alteraciones cognitivas y debilidad corporal, como los síntomas más visibles (Averill, Kasarskis & Segerstrom, 2013) y más fácilmente evidenciados en el comportamiento de la persona con ELA, son las piezas clave para evidenciar la aparición de la ELA. La incapacidad de controlar los órganos internos y las funciones fisiológicas vitales (Poppe, Rué, Robberecht & Bosch, 2014), por parte de sujetos diagnosticados con ELA, es un claro indicio de la presencia de esta enfermedad, la que afecta el sistema respiratorio en centros motores fundamentales, de tal forma que este daño neurológico, que se extiende al control y regulación pulmonar (Marconi, 2013), incide de modo determinante sobre la salud de los individuos con ELA, pues la tendencia general, es que fallezcan por fallos respiratorios.

Denotar en pacientes presuntamente diagnosticados con ELA, la presencia de una enfermedad neurodegenerativa específica, significa que estos, están presentando signos de disminución evidente en masa y fuerza muscular. Los calambres a nivel muscular suelen identificarse con relativa simplicidad, ya que la persona registra dichos calambres después de realizar movimientos voluntarios de sus miembros y al levantarse a la madrugada (Tramonti, Bongioanni, Di Bernardo, Davitti & Rossi, 2012), lo que indica distonía muscular para el caso del Mal de Lou Gehrig. La aparición de náuseas, vómitos, disartria, reflujo nasal, atrofia de los músculos de la lengua, sialorrea, dificultades para ingerir alimentos sólidos y líquidos (D'Amico, Factor-Litvak, Santella & Mitsumoto, 2013), junto con desnutri-

ción y problemas respiratorios, son el cuadro clínico más típico para la detección de la ELA en pacientes.

Neuropatología de la Esclerosis Lateral Amiotrófica

El Mal de Lou Gehrig está dentro del catálogo de enfermedades de las motoneuronas, ya que este tipo de células nerviosas, son las que primero empiezan a dañarse gradualmente, hasta alterar de forma diametral a todo el sistema nervioso (Lulú, 2012) y producir, como ya se mencionó, el deceso del paciente. La presencia de la ELA suele presentarse en mayor grado, en poblaciones de edad adulta, la cual acarrea la muerte neuronal en la última fase de desarrollo de la enfermedad. Cabe señalar que, en grupos étnicos específicos, pertenecientes a las Islas de Rota y Guam (Greenwood, 2013), se puede localizar con bases epidemiológicas, una forma particular de ELA, siendo uno de los lugares geográficos del mundo, con mayor dominancia del Mal de Lou Gehrig. A nivel molecular se detecta en la ELA, una serie de anomalías en los neurofilamentos (Pagnini, 2012), en la región proximal de los axones, y en el soma de las células motoneuronales del cerebro.

Se detecta en el análisis molecular de cerebros de pacientes afectados por ELA, que hay una considerable transformación del núcleo de las células nerviosas (Kim, Lee & Sung, 2014), junto con un fenómeno en donde se observa que la cromatina tiende a condensarse. De este modo, el núcleo tiende a homogeneizarse, hasta llegar a la pncosis (Osborne, Sekhon, Johnston & Kalra, 2014), la cual es considerada, como la muerte celular de las motoneuronas afectadas por la ELA. Los daños registrados más evidentes, se localizan en la corteza premotora y motora, junto con regiones cortico-espinales, las vías piramidales y el tallo cerebral (Riancho, Ruíz-Soto, Villagrà, Berciano, Berciano & Lafarga, 2014), dando a entender que la ELA tiene una expansión por parcelación, dañando diversas zonas encefálicas, de forma sistemática y consistente. Las afectaciones sobre el giro precentral, son amplias, dado que se identifican atrofas en regiones amiloides intraneuronales (Oster & Pagnini, 2012), aniquilando las motoneuronas inferiores y superiores.

Se pueden clasificar varios tipos de ELA, entre las que se pueden nombrar la ELA de Tipo I, la ELA Tipo II, Tipo III, Tipo IV, Tipo V, Tipo VI, Tipo VII, Tipo VIII, la ELA aún sin recibir nomenclatura, la ELA con Parkinsonismo y demencia, la ELA juvenil con demencia, la ELA juvenil primaria, la ELA con demencia fronto-temporal, la ELA con cuerpos de poliglocusan, la ELA ligada al cromosoma X dominante, la ELA con atrofia muscular progresiva, y la ELA del pacífico occidental (Wang, Popko, Tixier & Roos, 2014), como las variantes que puede presentar un paciente diagnosticado con Mal de Lou Gehrig, y ante las cuales se hace necesario un diagnóstico diferencial para poder evitar confusiones con otras enfermedades neurodegenerativas y para poder dar al individuo examinado y a sus Familias (Moling, 2014), un pronóstico claro y preciso del padecimiento del sujeto con presunción de ELA.

El Mal de Lou Gehrig puede presentar formas autosómicas recesivas o dominantes, y aunque es una enfermedad que daña principalmente las motoneuronas, también es cierto que un porcentaje mayor al 50% es de etiología multifactorial (Ferrari, 2014). La puesta en escena del gen superóxido dismutasa 1 (SOD1) de forma disfuncional, asociado a la proteína tau, la molécula agonista beta-N-metilamino-L-alanina, y a los receptores de glutamato (Kim et al., 2014), ofrecen una explicación biomolecular del daño en redes neuronales que padece inicialmente el paciente con ELA. Las investigaciones señalan la plausibilidad de que esté presente una aberración en la conducta bioquímica de los activadores neuronales para el zinc y para el cobre, dado que generan una inhibición exponencial en la producción y movimiento de la enzima superóxido dismutasa (SOD), alterando así, el suministro de oxígeno a la sangre (Westeneng, 2014) y al resto de órganos vitales del cuerpo del paciente.

Calidad de Vida en Personas con Esclerosis Lateral Amiotrófica

El Mal de Lou Gehrig tiene una incidencia sumamente adversa sobre la Calidad de Vida (CV) de las personas que tienen este diagnóstico, pues no solo daña la esfera física y motora de los individuos, sino que también los afecta a nivel cognitivo, respiratorio, muscular y, por ende, en todas las áreas de la vida social, familiar, personal y laboral (Mora, Salas, Fajardo, Iváñez & Rodríguez-Santos, 2013) que pueda tener una persona en su cotidianidad. La Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS), del paciente con ELA, puede ser evaluada mediante una batería de CV, denominada el SF-36, que es un cuestionario diseñado para medir el nivel de disminución en CV que pueda estar registrando un sujeto. Este tipo de

pruebas, en primera medida, tienen la facultad de considerar variables sociodemográficas, tales como comparación mediante grupo control de la CV del paciente antes de la enfermedad, durante la enfermedad y al final de la misma (Sánchez-López, Perestelo-Pérez, Ramos-Pérez, López-Bastida & Serrano-Aguilar, 2014), pudiendo así, no solo contar con la edad, el género y las condiciones del paciente, sino con todas las esferas que se relacionan con CVRS.

La evaluación de la movilidad, es uno de los primeros aspectos a tenerse en cuenta al momento de examinar pacientes con presunto diagnóstico de ELA, pues la capacidad perdida, expresada por sujetos con Mal de Lou Gehrig, en el control postural, en el desplazamiento físico independiente de un lugar a otro, y en las actividades de la vida diaria, son elementos indispensables para estimar la fase inicial de la ELA, cuando el daño producido por la misma sobre la CV del paciente (Guell, Antón, Rojas-García, Puy & Pradas, 2013), ya comienza a dejar secuelas funcionales y motoras. Es de especial consideración, el hecho de que los pacientes con ELA nunca suelen estar solos, sino que dependen de sus familiares más cercanos, para que estos les dispensen los cuidados que requieren ante la aparición de nuevas necesidades. El rol de los cuidadores, es vital en el proceso de enfermedad, ya que los cuidadores, tienden a mostrar signos de depresión, de estrés y de psicopatización (Pizzimenti, Aragona, Onesti & Inguilleri, 2013), debido a que no suelen estar preparados para lo que representa convivir con una persona diagnosticada con ELA.

La CV del conjunto familiar del paciente con ELA, tiende a decaer progresivamente, lo cual es motivo de preocupación para especialistas en el área de las ciencias de la salud, ya que se ha comprobado, que las enfermedades neurodegenerativas, no solo tienen un impacto sobre la persona afectada, sino también sobre las redes sociales a las cuales se encuentra vinculado. Para poder tener datos certeros, sobre qué tanto se afecta la CV en pacientes con ELA, es necesario que se examine de forma detallada, los cambios en las funciones físicas registradas por el paciente, de modo, que él y su familia, puedan dar cuenta de un antes y un después en la desmejora de sus habilidades motrices (Hadzipasic et al., 2014), tanto gruesas, como finas. El tema del dolor físico y emocional, es de especial relevancia para determinar la CVRS del paciente en la fase inicial de la enfermedad, pues ello provee datos mensurables sobre el impacto, ya no solo físico, sino también psicoafectivo que está produciendo la ELA en lo relativo a sus condiciones de vida. La Prueba McGill para CV, ofrece una amplia serie de indicadores para medir el daño en la salud física, emocional y psicológica del paciente. Anexo a esta batería, es de gran utilidad emplear el ALSAQ-40 como medio eficaz para registrar las afectaciones cognitivo-conductuales (Hogden, Greenfield, Nugus & Kiernan, 2013) producidas por la ELA sobre la CV de los individuos.

La vitalidad, asociada al estado mental de sujetos con Mal de Lou Gehrig, es fundamental, para conocer cómo se disminuye la CV de estos individuos, pues debido a que la ELA implica tantas áreas cerebrales con daño severo hacia la etapa final de la enfermedad (Ozanne, Graneheim & Strang, 2013), es comprensible aseverar que se deben medir con la mayor precisión y rigurosidad posibles, todas las variables intervinientes en el declive de la CV para estos pacientes. La percepción subjetiva de la ELA sostenida por el paciente y por sus cuidadores, es un elemento necesario para ser considerado en toda batería de CV, pues los cambios conductuales denotados por el paciente, los cuales se correlacionan con sus disfunciones a nivel ejecutivo (Foerster, 2013), no solo inciden sobre el mismo, sino que tienen un factor de impacto bastante evidente sobre todas las esferas sociales que le rodean. Debido a estas variables, es que se hace necesario indagar sobre la calidad y constancia, en los canales de comunicación mantenidos entre pacientes con ELA y cuidadores, pues de estos informes verbales, realizados en la cotidianidad, es que va a depender que se le pueda dar cierto grado de estabilidad a la CV de personas con ELA y a sus familiares.

Prevención y Tratamiento

Un grave problema al considerar la implementación temprana de tratamientos para la ELA, debe pasar por la detección de la misma, lo cual, hasta la fecha, sigue siendo una laguna en el conocimiento, dado que la ELA muestra en sus fases iniciales, una sintomatología tan sutil, que es probable que pase desapercibida. Por lo regular, solo se cuenta con un diagnóstico especializado y preciso, en las fases más avanzadas del desarrollo del Mal de Lou Gehrig, por lo que tan pronto se denote en el paciente, una ralentización del habla, problemas de espasticidad y debilidad muscular (Harandi, Lindquist, Kolan, Brannstrom & Liu, 2014; Swinnen & Robberecht, 2014), lo más adecuado es acudir a una completa evaluación diferencial para descartar la ELA de cualquier otra enfermedad asociada. Otro posible signo

distintivo, para identificar la ELA de otras condiciones, es que el paciente no suele padecer alteraciones en sus facultades intelectuales superiores, ni tampoco presenta disfuncionalidad sexual o en sus mecanismos de control de esfínteres (Foley, Timonen & Hardiman, 2014; Geevasinga et al., 2014), por lo que hacer una comparación entre estos tipos de capacidades conservadas al respecto de las deterioradas, pueden dar elementos para diagnosticar al menor tiempo posible los primeros signos de ELA.

Por el momento, no existen pruebas definitivas, que puedan afirmar con total certeza la aparición del Mal de Lou Gehrig, dado que la versatilidad que manifiesta la enfermedad en sus distintas fases (Creemers, Grups-tra, Nollet, Van den Berg & Beelen, 2014), hace que sea fácilmente confundible con otras alteraciones o con otras enfermedades neurodegenerativas. Solo tenemos, como herramientas, la historia clínica del paciente y la amplitud de la evaluación neurológica (Ngo, Steyn & McCombe, 2014), para poder determinar si hay o no presencia de la ELA en el paciente. Por lo regular, cuando se logra obtener un diagnóstico funcional del sujeto con ELA y cuando se cuenta con un examen completo de imagenología, ya es demasiado tarde, y la enfermedad comúnmente está en etapas irreversibles desde todo punto de vista. Para tratar la ELA, es necesario descartar toda sintomatología que sea similar a la esclerosis múltiple, deficiencias en la vitamina B12, neuropatías motoras multifocales, tumores cerebrales, síndromes paraneoplásicos, polio, intoxicación por plomo (Jordan, Fagliano, Rechtman, Lefkowitz & Kaye, 2014) o cualquier ingesta de otro metal pesado.

En cuanto a medicamentos farmacológicos probados, solo está disponible en el mercado farmacéutico, el Riluzol, que básicamente está enfocado en tratar los síntomas de la ELA (Boll et al., 2014; Kurisaki et al., 2014), y que solo sirve para retrasar la posibilidad de una traqueostomía en el paciente. Este medicamento tiene como objetivo principal, el bloqueo de los canales sódicos asociados a la tetradotoxina (Haggmark, 2014). El Riluzol, tiene efectos secundarios, los cuales han sido comprobados en numerosos estudios clínicos, donde se observa en el paciente, dificultad en la respiración, diarrea, dolor muscular, cefaleas, cansancio y pérdida del apetito (Bannwarth, 2014). El consumo de este medicamento no le garantiza al paciente más de 12 meses de vida, después de que la ELA ha pasado a su fase final. Los tratamientos dependientes del efecto placebo, tampoco han demostrado una alta eficacia ya que al realizar grupo control y grupo experimental (Neuenschwander, Thai, Figueroa & Pulst, 2014), no manifiesta mejoras claras en el paciente. Tampoco resulta factible, por el momento, poder predecir la ELA en sus etapas primigenias, lo cual resulta problemático, dadas las condiciones y la celeridad de la ELA en pacientes que la padecen.

Conclusiones

La ELA es una enfermedad que, como ya se clarificó, tiende a afectar el control muscular voluntario, y que suele acabar con la vida de los pacientes, mayormente, por paros respiratorios. Los avances producidos a este respecto, dan cuenta de que se están desarrollando nuevas tecnologías mecánicas y electrónicas para regular la ventilación de los pacientes, con el fin de mejorar su CV y poder brindarles una prolongación en su tiempo de vida. La medicación existente es bastante controvertida, ya que, por ser considerada una enfermedad rara o poco usual, la ELA ha sido poco investigada, si es que se la compara con enfermedades de otra etiología. La falta de medicamentos debidamente testados y regulados por los sistemas de salud a nivel global, son una dificultad, que en ocasiones obliga a las familias de personas con Mal de Lou Gehrig, a acudir a la medicina alternativa, la homeopatía, tratamientos populares, tradiciones chamánicas e incluso, a rituales milenarios para buscar una salida a la enfermedad.

El tiempo que transcurre entre el diagnóstico del Mal de Lou Gehrig y la evolución de la enfermedad, evidencian la carencia de tecnologías de punta, que permitan prever la aparición de la ELA sin necesidad de aguardar a que se informe al paciente y a su familia de esta situación cuando ya es demasiado tarde. El daño provocado en los sistemas neuronales inferiores y superiores de la corteza cerebral, de la médula espinal y del tronco encefálico, producen todos los rasgos característicos de la ELA, tanto a nivel fisiológico, como a nivel funcional. La carencia de herramientas para prevenir la aparición de la ELA, y la inseguridad en otorgar una causa unívoca de la puesta en escena de la misma, es lo que más ha dificultado la creación de metodologías diagnósticas precisas y veloces, pues la batalla contra esta enfermedad es contrarreloj y entre menos fondos haya para la investigación en biomarcadores, genética y neuroimagen destinados a indagar a nivel molecular las razones de emergencia de la ELA, tanto más se imposibilitará proveer de adecuadas condiciones de CV para estos pacientes.

Los más recientes desarrollos científicos para trabajar en torno a la ELA, se han producido en el campo de la epidemiología, la revisión de criterios diagnósticos diferenciales, la investigación en relación a las potencialidades del fármaco Riluzol, las tecnologías para mejorar el funcionamiento respiratorio, el trabajo mancomunado y multidisciplinario entre los distintos profesionales de las ciencias de la salud, los cuidados paliativos y la precisión en las baterías de CV para pacientes con ELA y sus cuidadores. Con todos estos avances emergentes, podría dar la impresión de que se está haciendo una alta inversión en el estudio clínico y experimental de esta enfermedad, pero la realidad es un poco más desalentadora, ya que como la ELA está clasificada dentro del catálogo de enfermedades raras o inusuales, es normal, que los servicios estatales de salud, tiendan a desviar recursos hacía enfermedades categorizadas como de dimensiones mucho más pandémicas.

Se sugiere por ende, la creación de baterías multiformes, que hagan una interface entre la neuropsicología, la psicología de la salud, la neurología, la CV, la medicina preventiva y la salud pública, para comenzar a brindar herramientas mucho más prácticas y veloces, que puedan ser implementadas por los distintos servicios de salud gubernamental, con el objeto de comenzar desde la fase inicial de la ELA, a dar CV a estos pacientes que tanto lo necesitan, generando así, nuevos modelos asistenciales. Estos modelos, basados en equipos transdisciplinarios, podrían brindar mejores opciones de incremento en la CV de pacientes con ELA, tanto en sus etapas iniciales, como intermedias y avanzadas, pues de la generación de baterías médicas y neuropsicológicas de detección temprana de la ELA, dependerá el éxito o fracaso en el trato digno, ético y responsable de estas personas, y en el adecuado entrenamiento y preparación psicoafectiva que los familiares de estos individuos, puedan tener durante el desarrollo de la enfermedad.

Agradecimientos

Se conceden especiales agradecimientos a los neurocientíficos Julián Alejandro Gaviria en Lemanic Neuroscience (Ginebra, Suiza) y José Alejandro Gaviria en la Universidad de Jaén (Jaén, España), por la revisión hecha a este manuscrito y por todos los aportes técnicos y científicos realizados al mismo.

Referencias

- Araujo, MA. (2014). Another perspective on fasciculations: when is it not caused by the classic form of amyotrophic lateral sclerosis or progressive spinal atrophy? *Neurology International*, 6 (5): 47-51. Doi:10.4081/ni.2014.5208.
- Averill, AJ., Kasarskis, EJ., & Segerstrom, SC. (2013). Expressive disclosure to improve well-being in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A randomised, controlled trial. *Psychology & Health*, 28 (6): 701-713. Doi:10.1080/08870446.2012.754891.
- Bannwarth, S. (2014). Reply: Are CHCHD10 mutations indeed associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*, 2 (4): 1-2. Doi:10.1093/brain/awu300.
- Burns, TM., Graham, CD., Rose, MR., & Simmons, Z. (2012). Quality of life and measures of quality of life in patients with neuromuscular disorders. *Muscle & Nerve*, 18: 9-25. Doi:10.1002/mus.23245.
- Boll, MC., Bayliss, L., Vargas-Cañas, S., Burgos, J., Montes, S., Peñalosa-Solano, G., Ríos, C., & Alcaraz-Subeldia, M. (2014). Clinical and biological changes under treatment with lithium carbonate ad valproic acid in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 340: 103-108. Doi:10.1016/j.jns.2014.03.005.
- Chen, ML., Wu, RM., Tai, CH., & Lin, CH. (2014). Mutational analysis of angiogenin gene in Parkinson's disease. *PLOS One*, 9 (11): 1-3. Doi:10.1371/journal.pone.0112661.
- Creemers, H., Grupstra, H., Nollet, F., van-den-Berg, H., & Beelen, A. (2014). Prognostic factors for the course of functional status of patients with ALS: a systematic review. *Journal of Neurology*, 11 (4): 1-17. Doi:10.1007/s00415-014-7564-8.
- D'Amico, E., Factor-Litvak, P., Santella, RM., & Mitsumoto, H. (2013). Clinical perspective on oxidative stress in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Free Radical Biology and Medicine*, 65: 509-527. Doi:10.1016/j.freeradbiomed.2013.06.029.
- De Carvalho, M., Eisen, A., Krieger, C., & Swash, M. (2014). Motoneuron firing amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Frontiers in Human Neuroscience*, 8 (7): 1-14. Doi:10.3389/fnhum.2014.00719.
- Doi, Y., Atsuta, N., Sobue, G., Morita, M., & Nakano, I. (2014). Prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. *Journal of Epidemiology*, 24 (6): 494-499. Doi:10.2188/jea.JE20140059.
- Escarrabill, J., Vianello, A., Farrero, E., Ambrosino, N., Martínez, J., & Vitacca, M. (2014). Place of death in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Portuguese Journal of Pulmonology*, 20 (4): 188-193. Doi:10.1016/j.rppneuro.2014.03.001.
- Ferrari, G. (2014). Corneal confocal microscopy reveals trigeminal small sensory fiber neuropathy in amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6 (2): 1-4. Doi:10.3389/fnagi.2014.00278.
- Foerster, BR. (2013). Multimodal MRI as a diagnostic biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 1 (2): 107-114. Doi:10.1002/acn3.30.
- Foley, G., Timonen, V., & Hardiman, O. (2014). Exerting control and adapting to loss in amyotrophic lateral sclerosis. *Social Science & Medicine*, 101: 113-119. Doi:10.1016/j.socscimed.2013.11.003.
- Geevasinga, N., Menon, P., Howells, J., Nicholson, G., Kiernan, M., & Vucic, S. (2014). Axonal ion channel dysfunction in C9orf72 familial amyotrophic lateral sclerosis. Doi:10.1001/jamaneurol.2014.2940.
- Gordon, PH. (2013). Amyotrophic lateral sclerosis: An update for 2013 clinical features, pathophysiology, management and therapeutic trials. *Aging and Disease*, 4 (5): 295-310. Doi:10.14336/AD.2013.0400295.
- Greenwood, DI. (2013). Nutrition management of amyotrophic lateral sclerosis. *Sage*, 28 (3): 392-399. Doi:10.1177/0884533613476554.
- Guell, MR., Antón, A., Rojas, R., Puy, C., & Pradas, J. (2013). Atención integral a pacientes con esclerosis lateral amiotrófica: un modelo asistencial. *Archivos de Bronconeumología*, 49 (12): 529-533. Doi:10.1016/j.arbres.2013.01.013.
- Hadzipasic, M., Tahvildari, B., Nagy, M., Bian, M., Horwick, A., & McCormick, D. (2014). Selective degeneration of a physiological subtype of spinal motor neuron in mice with SOD1-linked ALS. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2 (3): 1-6. Doi:10.1073/pnas.1419497111.
- Haggmark, A. (2014). Plasma profiling reveals three proteins associated to amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 1 (8): 544-553. Doi:10.1002/acn3.83.
- Harandi, VM., Lindquist, S., Kolan, SS., Branstrom, T., & Liu, JX. (2014). Analysis of neurotrophic factors in limb and extraocular muscles of mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *PLOS One*, 9 (10): 1-8. Doi:10.1371/journal.pone.0109833.
- He, J., Mangelsdorf, M., Fan, D., Bartlett, P., & Brown, M. (2014). amyotrophic lateral sclerosis genetic studies: From genome-wide association mapping to genome sequencing. *Sage*, 5 (10): 1-17. Doi:10.1177/1073858414555404.
- Heritier, AC. (2013). Is tracheostomy still an option in amyotrophic lateral sclerosis? *Swiss Medical Weekly*, 1 (4): 1-9. Doi:10.4414/sm.w.2013.13830.
- Hogden, A., Greenfield, D., Nugus, P., & Kiernan, M. (2013). What are the roles of carers in decision-making for amyotrophic lateral sclerosis multidisciplinary care? *Dove Press*, 7 (1): 171-181. Doi:10.2147/PPA.S40783.
- Hu, WT. (2013). Behavior matters-cognitive predictors of survival in amyotrophic lateral sclerosis. *PLOS One*, 8 (2): 1-8. Doi:10.1371/journal.pone.0057584.
- Jordan, H., Faglino, J., Rechtman, L., Lefkowitz, D., & Kaye, W. (2014). Population-based surveillance of amyotrophic lateral sclerosis in New Jersey, 2009-2011. *Neuroepidemiology*, 43 (4): 49-56. Doi:10.1159/000365850.
- Kalmar, B., Lu, C., & Greensmith, L. (2014). The role of heat shock proteins in amyotrophic lateral sclerosis: the therapeutic potential of arimoclochol. *Pharmacology & Therapeutics*, 14 (1): 40-54. Doi:10.1016/j.pharmthera.2013.08.003.
- Kim, C., Lee, HC., & Sung, JJ. (2014). Amyotrophic lateral sclerosis – Cell based therapy and novel therapeutic development. *Experimental Neurobiology*, 23 (3): 207-214. Doi:10.5607/en.2014.23.3.207.
- Kim, HY., Moon, C., Kim, KS., Oh, KW., Oh, SL., Kim, J., & Kim, SH. (2014). Recombinant human erythropoietin in amyotrophic

- lateral sclerosis: A pilot study of safety and feasibility. *Journal of Clinical Neurology*, 10 (4): 342-347. Doi:10.3988/jcn.2014.10.4.342.
- Kuffner, R. (2014). Crowdsourced analysis of clinical trial data to predict amyotrophic lateral sclerosis progression. *Nature Biotechnology*, 1 (7): 1-9. Doi:10.1038/nbt.3051.
- Kurisaki, R., Yamashita, S., Sakamoto, T., Maruyoshi, N., Uekawa, K., Uchino, M., & Ando, Y. (2014). Decision making of amyotrophic lateral sclerosis patients in noninvasive ventilation to receive tracheostomy positive pressure ventilation. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 125: 28-31. Doi:10.1016/j.clineuro.2014.07.008.
- Lulé, D. (2012). Emotional adjustment in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Journal of Neurology*, 259: 334-341. Doi:10.1007/s00415-011-6191-x.
- Marconi, S. (2013). Systemic treatment with adipose-derived mesenchymal stem cells ameliorates clinical and pathological features in the amyotrophic lateral sclerosis murine model. *Neuroscience*, 248: 333-343. Doi:10.1016/j.neuroscience.2013.05.034.
- Mesci, P. (2014). System Xc is a mediator of microglial function and its deletion slows symptoms in amyotrophic lateral sclerosis mice. *Brain*, 2 (11): 1-16. Doi:10.1093/brain/awu312.
- Mitsumoto, H., Brooks, BR., & Silani, V. (2014). Clinical trials in amyotrophic lateral sclerosis: why so many negative trials and how can trials be improved? *The Lancet Neurology*, 13 (1): 1127-1138.
- Moling, O. (2014). Increased IL-17, a pathogenic link between hepatosplenic schistosomiasis and amyotrophic lateral sclerosis: A hypothesis. *Case Reports in Immunology*, 1 (3): 1-8. Doi:10.1155/2014/804761.
- Mora, JS., Salas, T., Fajardo, ML., Iváñez, L., & Rodríguez-Santos, F. (2013). Self perceived emotional functioning of spanish patients with amyotrophic lateral sclerosis: a longitudinal study. *Frontiers in Psychology*, 3 (6): 1-8. Doi:10.3389/fpsyg.2012.00609.
- Neuenschwander, AG., Thai, KK., Figueroa, KP., & Pulst, SM. (2014). Amyotrophic lateral sclerosis risk for spinocerebellar ataxia type 2 ATXN2 CAG repeat alleles. *JAMA Neurology*, 6 (2): 1-6. Doi:10.1001/jamaneuro.2014.2082.
- Ngo, ST., Steyn, FJ., & McCombe, PA. (2014). Body mass index and dietary intervention: implications for prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurological Sciences*, 340: 5-12. Doi:10.1016/j.jns.2014.02.035.
- Onders, RP., Elmo, MJ., Kaplan, C., Katirji, B., & Schilz, R. (2014). Final analysis of the pilot trial of diaphragm pacing in amyotrophic lateral sclerosis with long-term follow-up: diaphragm pacing positively affects diaphragm respiration. *The American Journal of Surgery*, 207: 393-397. Doi:10.1016/j.amjsurg.2013.08.039.
- Osborne, RA., Sekhon, R., Johnston, W., & Kalra, S. (2014). Screening for frontal lobe and general cognitive impairment in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurological Sciences*, 336: 191-196. Doi:10.1016/j.jns.2013.10.038.
- Oster, C., & Pagnini, F. (2012). Resentment, hate, and hope in amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers in Psychology*, 3 (5): 1-7. Doi:10.3389/fpsyg.2012.00530.
- Ozanne, AO., Graneheim, UH., & Strang, S. (2013). Finding meaning despite anxiety over life and death in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Journal of Clinical Nursing*, 22: 2141-2149. Doi:101111/jocn.12071.
- Padhi, AK., Banerjee, K., Gomes, J., & Banerjee, M. (2014). Computational and functional characterization of angiogenin mutations, and correlation with amyotrophic lateral sclerosis. *PLOS One*, 9 (11): 1-8. Doi:10.1371/journal.pone.0111963.
- Pagnini, F. (2012). Pain in amyotrophic lateral sclerosis: a psychological perspective. *Journal of the Neurological Sciences*, 33: 1193-1196. Doi:10.1007/s10072-011-0888-6.
- Pizzimenti, A., Aragona, M., Onesti, E., & Inguilleri, M. (2013). Depression, pain and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a cross-sectional study. *Functional Neurology*, 28 (2): 115-119.
- Poppe, L., Rué, L., Robberecht, W., Bosch, VD. (2014). Translating biological findings into new treatments strategies for amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Experimental Neurology*, 262: 138-151. Doi:10.1016/j.expneurol.2014.07.001.
- Riancho, J., Ruíz-Soto, M., Villagrà, NT., Berciano, J., Berciano, MT., & Lafarga, M. (2014). Compensatory motor neuron response to chromatolysis in the murine HSOD1-G93A model of amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 8 (3): 1-13. Doi:10.3389/fncel.2014.00346.
- Sánchez-López, CR., Perestelo-Pérez, L., Ramos-Pérez, C., López-Bastida, J., & Serrano-Aguilar, P. (2014). Health-related quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurología*, 29 (1): 27-35.
- Sanjuán-López, P., Valiño-López, P., Ricoy-Gabaldón, J., & Vereza-Hernando, H. (2014). Amyotrophic lateral sclerosis: impact of pulmonary follow-up and mechanical ventilation on survival. A study of 114 cases. *Archivos de Bronconeumología*, 50 (12): 509-513. Doi:10.1016/j.arbr.2014.10.008.
- Stutzki, R., Scheneider, U., Reiter-Theil, S., & Weber, M. (2012). Attitudes toward assisted suicide and life-prolonging measures in Swiss ALS patients and their caregivers. *Frontiers in Psychology*, 3 (4): 1-6. Doi:10.3389/fpsyg.2012.00443.
- Swinnen, B., & Robberecht, W. (2014). The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Neurology*, 10: 661-670. Doi:10.1038/nrneuro.2014.184.
- Tateno, F., Sakakibara, R., Kawashima, K., Kishi, M., Tsuyusaki, Y., Aiba, Y., & Ogata, T. (2014). Amyotrophic lateral sclerosis presenting respiratory failure as the sole initial manifestation. *Case Reports in Neurology*, 6 (2): 213-216. Doi:10.1159/000366191.
- Tramonti, F., Bongioanni, P., Di Bernardo, C., Davitti, S., & Rossi, B. (2012). Quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Psychology, Health & Medicine*, 17 (5): 621-628. Doi:10.1080/13548506.2011.651149.
- Tzartos, JS. (2013). LRP4 antibodies in serum and CSF from amyotrophic lateral sclerosis patients. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 1 (2): 80-87. Doi:10.1002/acn3.26.
- Wang, L., Popko, B., Tixier, E., & Roos, RP. (2014). Guanabenz, which enhances the unfolded protein response, ameliorates mutant SOD1-induced amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of Disease*, 71: 317-324. Doi:10.1016/j.nbd.2014.08.010.
- Westeneng, HJ. (2014). Subcortical structures in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of Aging*, 9 (7): 1-8. Doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.09.002.