

J. S. Mora Pardina

HISTORIA Y DEFINICIÓN

Descrita por primera vez por Charcot entre 1865 y 1874, en su descripción original la esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad esporádica del adulto resultado de la degeneración progresiva idiopática del sistema neuronal motor, que incluye las motoneuronas superiores en la corteza motora y sus proyecciones corticobulbares y corticospinales, y las motoneuronas inferiores y sus proyecciones en troncos nerviosos periféricos, con resultado de debilidad y atrofia muscular generalizada, progresiva y rápida, que frecuentemente acaban en la muerte. Charcot la denominó así al encontrar los haces corticospinales laterales degenerados duros y blanquecinos (esclerosis lateral) en pacientes con gran pérdida de masa muscular (amiotrófica). En los países de la Commonwealth británica esta afección se conoce como enfermedad de motoneurona después de la descripción de Brain y Walton en 1969 (1).

Existen variantes clínicas que afectan inicialmente sólo a la motoneurona superior, o a la inferior, formas hereditarias, variantes plus con afectación de otro sistema neuronal, y síndromes secundarios, causados por o asociados a otras afecciones. Todas ellas son también enfermedades de la motoneurona, como lo son las formas hereditarias de afectación de las motoneuronas superior e inferior. Por ello, para mayor claridad, utilizamos el término trastornos de la motoneurona para englobarlas a todas, el de enfermedad de motoneurona para referirnos a la esclerosis lateral amiotrófica clásica y sus variantes, y el de síndrome de motoneurona para indicar los síndromes secundarios a otras enfermedades, según la clasificación clínica de tabla 34-1. En este capítulo revisamos principalmente la esclerosis lateral amiotrófica esporádica y familiar y sus variantes.

ENFERMEDAD DE MOTONEURONA ESPORÁDICA**Manifestaciones clínicas**

La esclerosis lateral amiotrófica es por prevalencia, junto con la enfermedad de Alzheimer y la de Parkinson, una de las

tres enfermedades neurodegenerativas principales. Produce la degeneración progresiva y, generalmente, rápida de todo el sistema neuronal motor y, como consecuencia de su denervación, de toda la musculatura esquelética. La afectación ocasional de otros componentes del sistema nervioso ha sido descrita, sobre todo en estudios anatomopatológicos, pero la afectación del sistema motor es lo más importante en relación con los hallazgos clínicos. Los característicos de la esclerosis lateral amiotrófica son los correspondientes a la pérdida de función de las motoneuronas superior e inferior en los niveles del eje nervioso afectados en cada momento de la enfermedad.

Son signos de afectación de la motoneurona superior el aumento de tono o espasticidad; la exaltación de los reflejos de estiramiento muscular o hiperreflexia, que puede llegar al clono; la aparición de reflejos de liberación anómalos, como los de Babinski y Hoffmann, y cierta debilidad expresada como un movimiento lento y esforzado, evidente en el examen de los movimientos alternativos rápidos. El habla también es lenta y esforzada, el reflejo mentoniano está exaltado y hay labilidad emocional.

Son signos de afectación de la motoneurona inferior la debilidad, más manifiesta y grave que la de la motoneurona superior, acompañada de la atrofia de los músculos afectados. El habla está distorsionada, como arrastrada, con una lengua débil y atrofiada. Signos menos definitivos son la presencia de fasciculaciones y calambres musculares, que también pueden darse en situaciones benignas, pero que pueden estar presentes meses o años antes del inicio de la debilidad (2).

Puede afectarse los dos tipos de neuronas simultáneamente en un mismo territorio (lo más frecuente) o afectarse inicialmente una y posteriormente la otra en el mismo territorio (también frecuente) o en otro diferente. Hay evidencia de una fase preclínica en la cual la pérdida motoneuronal es equilibrada por la reinervación colateral de motoneuronas no afectadas. La debilidad y la atrofia aparecen cuando la capacidad de reinervación colateral es superada por la velocidad de pérdida neuronal (2).

La afectación de la segunda motoneurona respeta los núcleos oculomotores y el núcleo sacral de Onuf del control de los esfínteres. Actualmente, en pacientes con supervivencia prolongada gracias a la ventilación asistida invasora, se llega a observar también la afectación de estas neuronas. En las fases

TABLA 34-1. **Clasificación de las enfermedades de la motoneurona**

Enfermedad de motoneurona esporádica

Esclerosis lateral amiotrófica

- Variante esclerosis lateral primaria
- Variante atrofia muscular progresiva
- Variante parálisis bulbar progresiva
- Variante parálisis pseudobulbar progresiva
- Variante plus: esclerosis lateral amiotrófica con demencia frontotemporal
- Amiotrofia focal benigna

Enfermedad de motoneurona hereditaria

Esclerosis lateral amiotrófica familiar

- Gen *SOD1*, formas autosómica dominante y recesiva
- Otros genes: alsina, senataxina, dinactina, otros loci
- Asociadas a demencia frontotemporal

Atrofias musculares espinales

- Infantil, juvenil y del adulto
- Atrofia bulboespinal de Kennedy

Paraplejía espástica hereditaria

Síndromes de motoneurona de causa endógena

De probable origen inmune

- Asociado a enfermedad linfoproliferativa
- Síndrome paraneoplásico
- Neuropatía motora multifocal

Ataxia espinocerebelosa tipo 2 y 3

Déficit de hexosaminidasa A del adulto

Adrenomieloneuropatía del adulto

- Síndrome de Allgrove
- Enfermedad por cuerpos poliglucosanos del adulto

Síndromes de motoneurona de causa exógena

De origen físico

- Neuronopatía motora postirradiación

De origen infeccioso viral

- Poliomielitis
- Síndrome postpoliomielitis
- Virus del oel Nilo
- Virus de T linfotrópicos humanos
- Virus de la inmunodeficiencia humana

De origen tóxico

- Latirismo y konzo
- Intoxicación por marisco

De probable origen tóxico

- Esclerosis lateral amiotrófica de Guam y variantes

iniciales de la enfermedad pueden aparecer síntomas sensitivos vagos, de distribución imprecisa, que pronto desaparecen. El hallazgo de un déficit sensitivo objetivo cuestiona el diagnóstico, a no ser que se trate de una afección sobreañadida (2).

Algunos pacientes en fase avanzada pueden presentar un aumento de la sudoración y de la seborrea, lo que sugiere una afectación menor del sistema nervioso autónomo, pero un síndrome disautonómico cuestiona el diagnóstico. Un pequeño porcentaje (menor del 5%) puede presentar inestabilidad postural, pero un franco síndrome extrapiramidal requiere revisión diagnóstica (2). Déficits cognitivos menores, de tipo frontal y expresión verbal, se ha documentado recientemente (3), y entre el 3 y el 5% de los pacientes puede presentar demencia

frontotemporal, afección con la que podría tener un solapamiento genético (4).

Formas iniciales

Las manifestaciones clínicas iniciales pueden clasificarse por el nivel del eje nervioso en el que aparecen: bulbar, cervicobraquial, dorsal y lumbosacro.

Los pacientes con inicio bulbar presentan disartria, primero como dificultad en pronunciar alguna consonante, luego alguna palabra, y en pocos meses arrastran el habla, llegando a la anartria. En la misma época o poco después aparecen signos de disfagia, primero para líquidos y en pocos meses para sólidos y su propia saliva, pudiendo llegar a la afagia. La disfagia puede producir sialorrea, infecciones bucales, caquexia o neumonías por broncoaspiración. Al principio, la exclusión de otras enfermedades potencialmente tratables es importante, como el carcinoma esofágico y laringeo y la miastenia *gravis*.

Si la afectación predominante está en la segunda motoneurona, en el tronco cerebral, se observa debilidad, atrofia y fasciculaciones de la lengua, debilidad del paladar, y luego paresia y atrofia facial superior e inferior bilateral, en menos de 1 año. Este cuadro clínico aislado se denomina parálisis bulbar progresiva. Si la afectación predominante se sitúa en la primera motoneurona, el habla es espástica (descrita a veces como hablar con una patata caliente en la boca) y la disfagia es mucho más pronunciada para líquidos, que requieren movimientos de deglución rápidos. El reflejo mentoniano exaltado y la presencia de labilidad emocional (risa o llanto incontrolado) confirman el diagnóstico de parálisis pseudobulbar (PPB). En la esclerosis lateral amiotrófica coexisten los dos tipos de parálisis (2, 5).

Este inicio bulbar, con posterior extensión a otros niveles, se observa aproximadamente en el 25% de los pacientes. Actualmente se considera de inicio bulbar si la clínica bulbar aparece dentro de los primeros 3 meses del inicio de la enfermedad, y éste se define por la aparición de debilidad o atrofia, no de calambres o fasciculaciones, en cualquier nivel. Desde allí la enfermedad puede extenderse a musculatura cervical, cintura escapular y brazos, con peor pronóstico pues pronto puede afectar a los núcleos espinales del diafragma. Es más habitual en edades avanzadas y es más frecuente en mujeres que en hombres, quizá por su mayor longevidad. La supervivencia promedio tradicional era de unos 18 meses, pero las mejoras actuales en la asistencia y prevención de complicaciones, gastrostomía precoz y mejoría nutricional, sin broncoaspiraciones sobre todo, están acercándola a la de inicio espinal (5-7). En un subgrupo de pacientes, generalmente mujeres mayores, la enfermedad bulbar pasa a las manos, asciende luego lentamente y afecta luego a los pies, siguiendo una evolución como la afectación de inicio espinal. La parálisis bulbar progresiva como presentación única es muy rara. Al cabo de pocos años se acaba extendiendo a las extremidades (5-7). Algunos pacientes de afectación predominantemente pseudobulbar parecen tener alguna afectación cognitiva de tipo frontal (3).

Pacientes de inicio cervicobraquial presentan síntomas en las extremidades superiores, de forma unilateral más que bilateral, y distal mucho más frecuente que proximal. La debilidad distal se manifiesta por lo general con dificultad para elevar un dedo y luego para usar la pinza, junto con atrofia del primer dorsal interóseo o de las eminencias, en el plazo de semanas o pocos meses. A veces se diagnostican de síndrome del túnel del carpo o radiculopatía, y algunos pacientes son intervenidos quirúrgicamente. La debilidad se extiende al resto de músculos interóseos y extensores de dedos y muñeca, respetando hasta tarde los flexores, signo a veces importante en diagnósticos diferenciales. La debilidad proximal inicial puede manifestarse como una dificultad en tareas asociadas con la abducción del hombro, como lavarse o peinarse. Al extenderse distalmente respeta al tríceps hasta tarde, hecho también importante en diagnósticos diferenciales. De nuevo, los signos pueden ser de motoneuronas superior e inferior o, en el momento del diagnóstico preciso, de ambas, en cuyo caso el brazo puede estar parético, atrofiado, con fasciculaciones y reflejos vivos. Los signos pueden extenderse a la pierna ipsilateral y luego al brazo contralateral, o al revés y de manera poco frecuentemente a la pierna contralateral. Es importante buscar mínimos signos de afectación en extremidades aparentemente sanas cuando el diagnóstico no es definitivo. Un 35-40% de los pacientes muestran los primeros signos en el nivel cervicobraquial (2, 5-7).

Pacientes con inicio lumbosacro presentan habitualmente cierto arrastre del pie, torpeza de la pierna o tropiezos al subir un escalón y, en la exploración, debilidad de la extensión del dedo gordo y luego de la dorsiflexión del pie, atrofia del pedio y del compartimiento tibial anterior, y reflejos exaltados, incluido el clono. El signo de Babinski puede faltar por la paresia del extensor del pulgar. En los casos poco frecuentes de inicio proximal la dificultad inicial se manifiesta en subir escaleras. La extensión de la enfermedad es similar a la de inicio cervicobraquial, extremidad ipsilateral o contralateral. Los afectados suelen tener mayor supervivencia que los que presentan la enfermedad de inicio cervicobraquial, y mayor si la extensión se observa primero a la pierna contralateral, probablemente porque significa más tardanza en alcanzar los núcleos del nervio frénico. El 25-30% de los casos son de inicio lumbosacro (2, 5-7).

El inicio dorsal es muy poco frecuente, quizás por la menor concentración motoneuronal, pero se da. Las manifestaciones iniciales son: fatiga precoz, sensación de falta de aire, tendencia a encorvarse al andar, sueño interrumpido y caída objetiva en la capacidad vital respiratoria. Sin las medidas asistenciales actuales su supervivencia era antes muy corta, de menos de 1 año; hoy día, con ventilación asistida, su supervivencia se equipara a la del resto. Habitualmente se extiende primero a las extremidades superiores. Aunque no hay estadísticas, suponen probablemente menos del 5% de los casos. En algunos pacientes la enfermedad se inicia con un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda, cuya inmediata atención debe evitar el fallecimiento, por probable afectación del núcleo frénico. En otro pequeño porcentaje de los casos (un 5%), la enfermedad puede

de iniciarse simultáneamente a todos los niveles. Son los casos más agresivos y con menor supervivencia (2, 6-8).

Pronóstico

La edad media de inicio se sitúa hacia el final de la sexta década de la vida, entre los 55 y los 65 años, con un intervalo muy amplio, desde los 15 a los 90 años. Su frecuencia se incrementa con la edad hasta los 75 años, y luego parece estabilizarse. La duración promedio, en diferentes series, desde el inicio hasta el final es de 3 a 4 años, con un margen habitual de 2 a 5 años, pero alrededor de un 20% sobreviven 5 años y un 10% pueden sobrevivir 10 años o más. En términos generales, 50% de los pacientes fallecen en los primeros 3 años desde el inicio. Los cambios introducidos en la asistencia en los últimos años han mejorado significativamente la supervivencia de 5 años. El intervalo de supervivencia puede variar de meses a, excepcionalmente, décadas, y ésta no parece depender claramente del fenotipo inicial, aunque las presentaciones de predominio espástico tienen mayor supervivencia que las formas atroficas (6-9).

Son factores pronósticos adversos el tiempo corto de derivación a la consulta, el diagnóstico temprano, una edad superior a los 50 años, el deterioro rápido de la capacidad vital forzada, el inicio bulbar y un estado de malnutrición definido por un índice de masa corporal inferior a 18,5 kg/m². Los enfermos de mayor edad presentan una menor supervivencia, probablemente por tener menor población motoneuronal residual y menor capacidad reinervatoria. Los jóvenes muestran supervivencias más largas, superiores a los 6 años, pero probablemente constituyen un grupo con una especificidad genética diferente a la de la población enferma adulta. Los avances en genética facilitarán su comprensión (6-9).

Variantes clínicas

Atrofia muscular progresiva

La atrofia muscular progresiva es un síndrome de motoneurona inferior sin signos de motoneurona superior, por definición durante al menos los primeros 3 años. La enfermedad suele empezar por la mano y asciende lentamente por el antebrazo mientras salta a la otra mano. Pronto presenta manos atroficas en garra. Con el tiempo desciende a las extremidades inferiores. La afectación bulbar y respiratoria puede aparecer al final, aunque en algunos casos es inicial. Algunos pacientes jóvenes progresan muy lentamente, sugiriendo que el trastorno pueda ser una variante de la atrofia muscular espinal. Más del 50% presentan signos de motoneurona superior, y una mayoría de ellos desarrollarán una esclerosis lateral amiotrófica (10, 11).

La relación entre atrofia muscular progresiva y esclerosis lateral amiotrófica ha sido debatida, pero se ha demostrado degeneración de la vía corticospinal en la médula y el tronco cerebral de pacientes afectados de la primera, magnética (RM)

con inclusiones ubicuitinadas en motoneurona inferior, que luego veremos son típicas de la esclerosis lateral amiotrófica. En varias familias con esta última, algunos afectados han presentado el fenotipo atrofia muscular progresiva, lo que implica una relación de continuidad. Modernas técnicas, como la resonancia espectroscópica y la estimulación magnética transcranial, han detectado afectación de motoneurona superior en el 63% de pacientes con atrofia muscular progresiva (10, 11).

La edad de inicio es aproximadamente de una década menos que en esclerosis lateral amiotrófica, final de los 40 años. La frecuencia de la variante es baja, y su probable mezcla con casos de atrofia muscular espinal hace más difícil su cálculo. Se estima en un 5-10% del total de casos de inicio de enfermedad de motoneurona, en una proporción hombre:mujer de 3-4:1. La supervivencia depende de si desarrollan esclerosis lateral amiotrófica, variando de pocos años a superar los 20 (8-11).

Otros síndromes de motoneurona inferior descritos pueden ser variantes de la atrofia muscular progresiva. En la diplejía braquial o diplejía amiotrófica progresiva, también llamada síndrome *flail arm* o del hombre en barril, se afecta la musculatura proximal de las extremidades superiores, de forma bilateral, y poco a poco se extiende al resto de los brazos, respetando las extremidades inferiores. Ocurre en jóvenes varones, en una proporción con las mujeres de 9:1, tiene una supervivencia prolongada, y es más común en personas de origen asiático o africano. Un 60% llegan a desarrollar signos de motoneurona superior y la anatomopatología es la de una esclerosis lateral amiotrófica. Un síndrome similar de extremidades inferiores, síndrome *flail leg* o forma pseudopolineurítica, también de larga supervivencia, es menos frecuente, está menos caracterizado y puede confundirse con radiculopatías o neuropatía motora (12).

Esclerosis lateral primaria

En el extremo opuesto, la esclerosis lateral primaria es una enfermedad de motoneurona superior pura sin afectación de motoneurona inferior, al menos los primeros 4 años de enfermedad. Poco frecuente, se estima en un 1% del total de casos de enfermedad de motoneurona. La edad de inicio está entre los 45 y los 55 años. Se inicia habitualmente en las extremidades inferiores, y ocasionalmente en la zona pseudobulbar, tiene un curso clínico largo, (20 años de media). La debilidad es menor y no hay atrofas. Clínicamente es más evidente la torpeza general por espasticidad para cualquier actividad, con los reflejos muy exaltados, llegando a clono y aparición de los signos de Hoffmann y Babinski (13). En algunos pacientes puede haber una sutil disfunción de funciones cognitivas ejecutivas frontales (3, 13).

Los casos pueden requerir diagnósticos diferenciales, pero el más crucial es averiguar si aparecen signos de denervación activa en la electromiografía (EMG) que indicarán su transformación en esclerosis lateral amiotrófica y una aceleración evolutiva. Esto es raro después de los primeros 5 años. En una revisión de 39 pacientes con esclerosis lateral primaria, 16 per-

manecieron libres de signos de motoneurona inferior a lo largo del curso clínico, mientras que los otros 13 los presentaron (13, 14). Aunque puedan detectarse signos mínimos de afectación de motoneurona inferior y algunos pongan en duda su existencia separada de la esclerosis lateral amiotrófica, la variante clínica esclerosis lateral primaria existe. En familias con esclerosis lateral amiotrófica se han observado pacientes con el fenotipo de esclerosis lateral primaria, implicando una contigüidad genética (14). Un síndrome de motoneurona superior que afecta sólo a extremidades ipsilaterales, el síndrome de Mills, parece una variante de la esclerosis lateral primaria (13).

Amiotrofia focal o monomiélica benigna

También existen formas puramente focales o monomiélicas de enfermedad de motoneurona inferior. La más conocida es la amiotrofia monomiélica juvenil descrita por Hirayama. Afecta a la extremidad superior, y es de inicio distal y progresión lenta, con posible estabilización en unos 5 años. A veces respeta al músculo braquiorradial. No hay signos de motoneurona superior. Se observa en hombres adolescentes, de 15 a 25 años, en una proporción de 8:1. Su patología, no bien conocida, difiere probablemente de la esclerosis lateral amiotrófica y se asemeja más a las atrofas espinales; algunos autores lo atribuyen a una lesión en raíces por presión contra una aberrante duramadre posterior al flexionar el cuello. Su progresión limitada hace pensar en un patógeno causal exógeno, quizá vírico (15).

Existe la variante de atrofia de una pantorrilla, con mínima discapacidad. En ambos casos puede haber signos sutiles de motoneurona inferior en EMG en otras regiones anatómicas. En la presentación de afectación única de motoneurona inferior de progresión lenta, hay dudas de si se trata de una atrofia muscular progresiva, una atrofia muscular espinal o una amiotrofia benigna existen. Se ha propuesto como solución una clasificación dividiendo la presentación clínica en 4 tipos distintivos: atrofia muscular espinal lentamente progresiva, atrofia muscular espinal distal, atrofia muscular espinal segmental distal y atrofia muscular espinal segmental proximal (15).

VARIANTE PLUS: ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA CON DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

La demencia frontotemporal es un grupo heterogéneo de trastornos neurodegenerativos en los que las capacidades cognitivas más afectadas son las concernientes a la conducta, la personalidad, el control ejecutivo y el lenguaje. Incluidos en esta familia están los casos que, adicionalmente, desarrollan signos y síntomas de enfermedad de motoneurona (4). A diferencia de lo que se creía antes, evaluaciones neuropsicológicas revelan que hasta el 50% de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica tienen cambios cognitivos, sutiles pero clínica-

mente significativos, de tipo frontal, que afectan a la flexibilidad mental y fluidez verbal, el razonamiento abstracto y la memoria visual y verbal, entre otros. Es más frecuente en la afectación de inicio pseudobulbar o espástica (3).

El 3-5 % de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica desarrollan demencia frontotemporal, con alteraciones de personalidad y conducta significativas. A veces, la disartria o la anartria las enmascaran, y la labilidad pseudobulbar puede confundirse o coexistir con la desinhibición que caracteriza la degeneración orbitofrontal de la demencia frontotemporal. La demencia puede aparecer antes o después de la afectación de la motoneurona; en estos últimos casos, la supervivencia es menor de 2 años (4).

En una población seleccionada de centros de trastornos de memoria, 6 de 36 pacientes con demencia frontotemporal tenían esclerosis lateral amiotrófica, y otros 4 fasciculaciones. El síndrome puede iniciarse bien por la afectación de la motoneurona o bien por la demencia. La esclerosis lateral amiotrófica y la demencia frontotemporal han ocurrido juntas y separadas en algunas familias, lo que indica su cercanía genética. Es muy probable que gran parte de los casos de esclerosis lateral amiotrófica-demencia frontotemporal sean hereditarios (4, 16, 17).

Los criterios patológicos actuales de demencia frontotemporal incluyen casos con inclusiones intraneuronales del tipo motoneuronal en ausencia de inclusiones tau positivas. Sin embargo, también se han descrito agregados de fosfoproteínas tau distintivos en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica esporádica (4, 16, 17).

ENFERMEDAD DE MOTONEURONA HEREDITARIA

Esclerosis lateral amiotrófica familiar

Se ha observado historia familiar de esclerosis lateral amiotrófica en el 5 al 10 % de los casos (18, 19). Su importancia va más allá de su número. Los hallazgos en genética molecular están permitiendo conocer mecanismos intracelulares alterados, posibles mecanismos patogénicos que pueden conducir a la muerte neuronal.

La primera forma, descrita en 1993 y denominada FALS1, es de herencia autosómica dominante, y se han descrito ya más de 100 mutaciones diferentes en el gen de la Cu/Zn superóxido dismutasa (*SOD1*), en el cromosoma 21q22.1. La *SOD1* es la principal enzima antioxidante citosólica. Aparte de la historia familiar, hay pocas claves clínicas que permitan distinguir entre la esclerosis lateral amiotrófica familiar, dominante o recesiva, la esporádica. La edad de presentación es, de promedio, una década anterior en la familiar, y suele manifestarse con inicio en las extremidades inferiores antes que bulbar. Hay una considerable heterogeneidad genética en y entre familias, sobre todo en cuanto a la supervivencia. En la FALS1 no hay mucha variación fenotípica en la edad de inicio, pero sí en la progresión: desde 1,2 años en la mutación A4V hasta los 20 años en la mutación G37R y los 47 años en la H46R. Es evidente que otros factores genéticos o ambientales interactúan en la expresión de la enfermedad. Se han generado modelos animales y celulares de algunas mutaciones: la FALS1 constituye el 20 % de todas las autosómicas dominantes de inicio en la edad adulta y del 80 % restante se desconoce la alteración genética precisa (18, 19).

La FALS2 se identificó en el gen denominado alsina, cuya mutación es responsable de una forma recesiva juvenil ligada al cromosoma 2q33 en familias altamente consanguíneas del norte de África y Arabia. Tiene dos fenotipos: uno como esclerosis lateral amiotrófica juvenil, a veces como paraplejía espástica, y otro como esclerosis lateral primaria, ambos de curso prolongado, dando contigüidad genética a las tres afecciones de la motoneurona. La alsina es un factor intercambiador de guanina, y parece activar pequeñas proteínas GTPasa específicas. Las GTPasa controlan importantes procesos celulares como el transporte nuclear, la reorganización del citoesqueleto, la transcripción, la migración celular y el tráfico en membranas. La alsina parece ser importante en las dinámicas endosomales regulando el tráfico de moléculas señaladoras necesarias para el desarrollo y mantenimiento saludable de la motoneurona (19).

La forma FALS4, ligada al gen *SENTX* en el cromosoma 9q34, es de herencia dominante, de inicio juvenil y distal y curso indolente, sin afectación bulbar ni respiratoria ni reducción de la supervivencia. El gen codifica la senataxina, una proteína grande, poco homologable a otras y de funciones no aclaradas. Por su parte, la histona podría tener que ver con procesos de ARN y ADN. Una forma recesiva está asociada con ataxia-apraxia oculomotora 2 (19).

La forma FALS8, ligada al gen *VAPB* (proteína de membrana asociada a vesículas) en el cromosoma 20q13.3, de herencia autosómica dominante, se ha descrito en una familia brasileña con un trastorno progresivo lento caracterizado por fasciculaciones, calambres y temblor postural, de inicio joven. Otros fenotipos descritos son la atrofia muscular espinal de inicio tardío y la esclerosis lateral amiotrófica clásica. Así, se comprueba que factores genéticos o ambientales modificadores modulan el curso clínico de pacientes con la misma mutación. La proteína *VAPB* se localiza en el retículo endoplásmico y su mutación interfiere la distribución subcelular e induce la formación de agregados proteicos (19).

En el cromosoma 2p13 se ha localizado una mutación de la subunidad p150 del gen de la proteína de transporte dinactina en una familia de herencia autosómica dominante, con un trastorno de segunda motoneurona lentamente progresivo, de inicio joven, con paresia de cuerdas vocales y dificultades respiratorias, debilidad facial, y debilidad y atrofia de manos y más tarde de los pies. La mutación causa una alteración en el transporte axoplásmico retrógrado de vesículas y organelas (19, 20).

Los genes de otros subtipos de esclerosis lateral amiotrófica familiar siguen sin identificarse. La FALS3, de herencia dominante ligada al cromosoma 18q21, produce un cuadro clínico

idéntico en inicio y evolución al de la forma esporádica de la enfermedad. La identificación del gen y de su función serán del máximo interés para conocer posibles genes predisponentes en casos esporádicos. La FALS5 es una esclerosis lateral amiotrófica juvenil, de inicio entre los 8 y los 18 años, autosómica recesiva, que se distingue de la FALS2 por no producir espasticidad y no estar ligada al cromosoma 2. La FALS6 corresponde a herencia autosómica dominante ligada al cromosoma 16q12, y la FALS7 a otra dominante asociada al cromosoma 20p13. Una forma con esclerosis lateral amiotrófica y demencia frontotemporal, autosómica dominante, está ligada al cromosoma 9q21-22, como familias con sólo demencia frontotemporal. Otra familia con el mismo fenotipo no está ligada a la mutación de este cromosoma, lo que indica heterogeneidad genética. Se ha descrito una forma de esclerosis lateral amiotrófica-demencia frontotemporal-Parkinson, con características diferentes a la de Guam, que es una taupatía asociada al cromosoma 17 (19).

Atrofia muscular espinal del adulto

Las atrofas musculares espinales son un grupo de enfermedades caracterizadas por la progresiva degeneración de las células del asta anterior. Por la edad de inicio se han clasificado en cuatro tipos: infantil o de Werdnig-Hoffmann, del nacimiento a los 6 meses; intermedia, de los 6 a los 18 meses; juvenil o de Kugelberg-Welander, después de los 18 meses, y del adulto, por encima de los 20 años. La mayoría son autosómicas recesivas, aunque se han descrito también dominantes y ligadas al cromosoma X. La mayoría de las recesivas son causadas por una delección u otra mutación del gen de supervivencia de motoneurona 1 (*SMN1*) en el cromosoma 5. La proteína *SMN1* tiene funciones en el troceado pre-ARNm y en la síntesis de pequeñas ribonucleoproteínas. El gen *SMN2* inversamente homólogo codifica una proteína capaz de llevar a cabo parcialmente algunas de las funciones de *SMN1*. Cuantas más copias hay de *SMN2*, menos grave es la enfermedad (10).

Sólo la forma de inicio del adulto puede presentar problemas de diagnóstico diferencial con la atrofia muscular progresiva. La forma infantil produce la muerte antes de los 2 años; en la intermedia el niño no llega a ser capaz de andar y desarrolla deformidades esqueléticas, y en la juvenil su presentación en el niño es de síndrome de motoneurona inferior proximal y de evolución lenta, pudiendo andar décadas con dificultad. Un 10% de los casos de atrofia muscular espinal se inician después de los 20 años, un 30% de ellos son de herencia autosómica dominante, y algunos parecen esporádicos. Su presentación es de cinturas, de evolución lenta con aparentes mesetas de estabilización. La afectación bulbar es rara y no hay afectación respiratoria. Una clave clínica es la mayor afectación del tríceps que del bíceps y una prominente afectación del cuádriceps. Los niveles de creatinina (CK) pueden elevarse mucho. Puede parecer una miopatía de cinturas, pero el estudio electromiográfico y la biopsia muscular informan de su causa neuropática (10, 21).

Atrofia bulboespinal de Kennedy

Es una neuropatía bulbar y espinal de inicio en la edad adulta, de muy lenta progresión y de herencia ligada al cromosoma X. Aparece como síndrome de motoneurona inferior proximal en hombres en la tercera década de la vida, con grandes fasciculaciones, pseudohipertrofia de pantorrillas, temblor de manos y signos de afectación de motoneurona inferior bulbar como atrofia central lingual con fasciculaciones periorales. La mutación está caracterizada: es una expansión repetida e inestable del trinucleótido CAG en el gen del receptor de andrógeno del cromosoma X. Ello causa otras dos manifestaciones clínicas: ginecomastia en el 90% de los casos y atrofia testicular con infertilidad en el 40%. Además del estudio genético, conviene determinar el perfil hormonal del paciente; con los años se observa resistencia parcial al andrógeno, y en un 10% de los casos intolerancia a la glucosa. El 50% tienen hipoestesia distal, y el 90% evidencia de disfunción sensitiva en los estudios de la conducción nerviosa. Mujeres portadoras pueden presentar calambres prominentes y debilidad tardía en la musculatura bulbar (21,22).

Paraplejía espástica hereditaria

Constituye una familia heterogénea de afecciones que causan un síndrome progresivo lento de motoneurona superior de extremidades inferiores. La forma de transmisión más común es la autosómica dominante, pero se han observado formas recesivas y ligadas al cromosoma X, y la heterogeneidad en y entre familias es típica. La enfermedad se estudia en capítulo xx. Sólo la forma llamada pura, de inicio en adolescentes, puede presentar dudas diagnósticas con formas de esclerosis lateral amiotrófica familiar (14, 21).

SÍNDROME ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA DE GUAM

La esclerosis lateral amiotrófica de Guam o del Pacífico Occidental fue descrita en los indios chamorro de la isla de Guam y en el resto de islas Marianas con una incidencia de 50 a 100 veces supliar a la del resto del mundo. Una incidencia similar se describió posteriormente en la península Kii de Japón y en el sudoeste de Nueva Guinea. El síndrome es en realidad un grupo de afecciones que van desde un síndrome puro tipo esclerosis lateral amiotrófica, a un complejo Parkinson-demencia y a una combinación de los tres. El modo de transmisión sugiere una fuerte influencia de factores exógenos ambientales que pueden estar actuando en concierto con factores genéticos de susceptibilidad. La anatomopatología es una notable pérdida neuronal con ovillos neurofibrilares tau positivos en corteza y médula. Desde su descripción en las década de 1950 su inci-

dencia ha disminuido, indicando cambios en el factor exógeno. Se cree se debe a la α -metilamino-l-alanina (BMAA), neurotoxina aminoácido cianobacterial que puede actuar sola o con otras toxinas, como la cicasina y glucósidos de esteroles, presentes en la fruta cicada. Se piensa que hay una biomagnificación tóxica en el murciélago de la fruta, que se alimenta de ellas y que a su vez era alimento de los chamorros. Sigue sin explicarse la alta incidencia en población no chamorro del Pacífico Occidental (23).

SÍNDROMES DE MOTONEURONA DE PROBABLE ORIGEN AUTOINMUNE

Síndromes paraneoplásicos

Un síndrome de inicio subagudo y de afectación de motoneurona inferior puede preceder a la aparición de varios trastornos linfoproliferativos, incluyendo el linfoma de Hodgkin y el linfoma de no hodgkiniano, con o sin mieloma o macroglobulinemia, de inicio más frecuente en extremidades inferiores y distribución en zonas diversas sin patrón. El tratamiento del linfoma puede pararlo, pero si hay signos de motoneurona superior el pronóstico es menos favorable. Hay inflamación y pérdida neuronal en astas anteriores y raíces motoras, y elevación de proteínas o bandas oligoclonales, o ambas, en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (21, 24).

Un síndrome de motoneuronas superior e inferior paraneoplásico se ha asociado a diversos tipos de tumor, siendo el más común el carcinoma de pulmón de célula pequeña. Es de rápida evolución, y puede preceder al diagnóstico del tumor. El tratamiento del cáncer no resuelve el síndrome de motoneurona (21, 24). Pueden encontrarse hallazgos inusuales, como pérdida sensitiva, alteración de esfínteres, encefalitis límbica y síndrome miasténico de Lambert-Eaton, que sugieren un síndrome paraneoplásico, confirmado por la presencia del anticuerpo anti-Hu (25). Otros anticuerpos, como antiampifisina, anti-Yo y antiespectrina IV, pueden tener relación con algunos casos raros asociados a cáncer de mama, con fenotipo esclerosis lateral primaria. Otros cánceres sólidos se han relacionado con la enfermedad de motoneurona, incluyendo los de pulmón, colon, riñón, ovario y útero, pero parecen tener sólo una relación de coincidencia.

Neuropatía motora multifocal con bloqueos de conducción

Más que un síndrome de motoneurona inferior, se trata de una neuropatía motora de origen autoinmune. Es importante en el diagnóstico diferencial de los síndromes de motoneurona inferior porque responde al tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas. Es una enfermedad rara, que afecta a hombres me-

nores de 45 años. Su clínica, de evolución lenta, se inicia en una mano o pie, siguiendo una distribución de uno o más troncos nerviosos, sin déficits sensitivos o de motoneurona superior. Rara vez se inicia en los troncos nerviosos proximales de una extremidad inferior. No hay afectación facial o bulbar. Las fasciculaciones y los calambres son frecuentes. No se observa atrofia hasta fases avanzadas, y entonces la afectación de varios troncos aparece como monomielica. El 50% de los pacientes tienen títulos altos de anti-GM₁, gangliósido autoantígeno abundante en las membranas adaxonales de los nodos de Ranvier. El estudio electrofisiológico de la conducción nerviosa motora es clave para demostrar bloqueos de la conducción en dos nervios o más en sitios no habituales de atrapamiento y en presencia de una conducción sensitiva normal. Los pacientes responden bien al tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas, pero no a los corticosteroides (21, 26).

OTROS SÍNDROMES DE MOTONEURONA DE CAUSA ENDÓGENA

Ataxia espinocerebelosa de tipos 3 y 4

Las ataxias espinocerebrales son un grupo de enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por la pérdida de neuronas y células de soporte en el sistema espinocerebeloso. La mayoría de los pacientes presentan ataxia de la marcha y extremidades, pero muchos también muestran afectación de nervio periférico, enfermedad extrapiramidal y alteraciones de movimientos oculares. En ataxias espinocerebrales tipos 1, 6 y 7 se han descrito calambres, fasciculaciones, debilidad muscular, amiotrofia e hipo/arreflexia pero la asociación más común se establece con los signos de motoneurona inferior en extremidades y bulbares, por neuropatía motora, de la ataxias espinocerebrales 3 o enfermedad de Machado-Joseph y, algo menos, con la de tipo 2. La ataxia de Friedreich incluye signos de motoneuronas superior e inferior, pero los déficits sensitivos y la cardiopatía hacen difícil que se confunda con una enfermedad de motoneurona. Las ataxias espinocerebrales se estudian en el capítulo xxx.

Adrenomieloparaparesia

Mutaciones en el gen transportador peroxisomal *ABCD1* del cromosoma X pueden resultar en dos fenotipos: el más grave (adrenoleucodistrofia), se manifiesta en la infancia con deterioro cognitivo, espasticidad, convulsiones, ceguera y sordera; el más moderado, de inicio en la edad adulta (adrenomieloparaparesia), se presenta como una paraparesia espástica lentamente progresiva con un inicio relativamente brusco, desmielinización central, neuropatía periférica sensitiva y motora y vejiga neurógena. Pruebas de laboratorio pueden mostrar una moderada insuficiencia suprarrenal, y la biopsia de nervio

sural puede mostrar hendiduras curvilíneas sin lípido en las células de Schwann. El defecto genético causa altos niveles intracelulares de ácidos grasos de cadena muy larga. Los altos niveles séricos o en fibroblastos cultivados son diagnósticos. No hay terapia efectiva, pero la actuación sobre un gen transportador relacionado con el defectuoso puede tener potencial terapéutico (21, 27).

Deficiencia de hexosaminidasa a del adulto

La gangliosidosis GM2 es una enfermedad rara, muestra una herencia autosómica recesiva y está causada por mutaciones en el gen *Hex A* del cromosoma 15q23-24. En niños, la ausencia de actividad del gen produce el síndrome de Tay-Sachs. Jóvenes y adultos son heterocigotos con escasa actividad enzimática. Como manifestaciones clínicas presenta debilidad proximal de extremidades de evolución lentamente progresiva, con frecuentes calambres. Algunos casos con espasticidad o disfunción bulbar pueden ser muy difíciles de distinguir de una esclerosis lateral amiotrófica, a no ser que presenten también alteración de esfínteres, cambios cognitivos o mentales, o signos cerebelosos, extrapiramidales o sensitivos. Un signo importante en la EMG es la abundancia de descargas repetitivas complejas (21, 28).

Enfermedad por cuerpos poliglucosanos del adulto

Es un trastorno autosómico recesivo muy raro caracterizado por una degeneración progresiva de motoneuronas superior e inferior, de inicio en la quinta o sexta década de la vida, con signos tempranos de vejiga neurógena y, en dos terceras partes de los casos, disfunción cognitiva. Los afectados pueden desarrollar signos extrapiramidales, cerebelosos y sensitivos, estos últimos por polineuropatía axonal sensitiva y motora. La RM puede mostrar cambios de señal sin realce en la sustancia blanca periventricular y atrofia medular. La enfermedad se produce por la presencia de abundantes cuerpos poliglucosanos positivos en el ácido peryódico de Schiff (PAS) en los tejidos afectados, y está asociada con la actividad reducida de la enzima ramificadora de glucógeno (29).

Síndrome de Allgrove

Es un síndrome hereditario, autosómico recesivo, raro, causado por mutaciones en el gen *aladín* del cromosoma 12q13. Produce cuadros muy heterogéneos en y entre familias: acalasia, ausencia de lágrimas y déficit adrenocorticotrópico lo definen. Otros hallazgos pueden ser retraso mental, disautonomía y amiotrofia bulbospinal (30).

SÍNDROMES DE MOTONEURONA DE ORIGEN EXÓGENO

Neuronopatía motora postirradiación

Un síndrome de debilidad y atrofia de extremidades inferiores puede resultar de la radioterapia retroperitoneal o paraaórtica en cánceres linfoides o testicular. Suele ser asimétrico, con fasciculaciones y arreflexia, y aparece meses o años después de la radiación. Algunos casos se estabilizan; otros progresan. Potenciales mioquímicos y bloqueos de la conducción que no se resuelven son hallazgos importantes en la EMG (21).

Infecciones virales

Los virus neurotrópicos tienen facilidad para acceder a y residir en neuronas y células gliales. Virus potencialmente dañinos para las motoneuronas son los retrovirus (virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], retrovirus T linfotrópico humano 1 [HTLV1] y HTLV2), los enterovirus (poliovirus) y los flavivirus (del oeste del Nilo).

La poliomielitis aguda se encuentra hoy sólo donde no ha llegado la inmunización. Produce un cuadro agudo de fasciculaciones, mialgias y parestesias localizadas que rápidamente se acompañan de debilidad y arreflexia, y que pueden generalizarse incluyendo los músculos respiratorios, y muy rara vez los bulbares. La amiotrofia posterior es importante, y la recuperación prolongada e incompleta.

El síndrome postpoliomielitis consiste en la presencia de debilidad y fatiga en músculos afectados por la poliomielitis como mínimo 10 años antes, y se observa en al menos el 60% de los afectados por la enfermedad. Se acompaña de fatiga crónica generalizada, fasciculaciones, calambres, dolores articulares, mialgias y menor resistencia al esfuerzo. Su causa hipotética es el prematuro envejecimiento y desintegración de grandes motoneuronas previamente afectadas por el virus y metabólicamente exhaustas (21, 31, 32).

El virus del oeste del Nilo, presente en artrópodos, ha producido cuadros de meningitis y encefalitis en Estados Unidos. Puede causar también una parálisis flácida aguda e irreversible de una o varias extremidades y músculos respiratorios, de forma asimétrica, con o sin meningitis, encefalitis, neuropatías craneales, o afectación de esfínteres. Se observa fiebre y pleocitosis intrarraquídea. La EMG puede mostrar patrones de afectación de motoneurona inferior o polirradiculopatías.

HTLV1 y HTLV2 causan la paraparesia espástica tropical, endémica en el Caribe, América Central y del Sur, sur de Estados Unidos, Melanesia, África ecuatorial y del sur y sudoeste de Japón. Se transmite es por intercambio de fluidos, y la mayoría de infectados son asintomáticos pero contagiosos. Una alta carga viral produce una respuesta inflamatoria mediada por

linfocitos T con lesiones en la médula torácica y la sustancia blanca central. El cuadro clínico es una paraparesia espástica lenta, habitualmente en personas en la tercera o cuarta década de la vida. Puede parecer una esclerosis lateral amiotrófica, pero la presencia de urgencias urinarias, ataxia o parestesias distales, o un viaje previo a zonas endémicas aconsejan el estudio serológico. El origen por HTLV2 puede ser difícil de precisar por su frecuente asociación con el VIH en heroinómanos y su alta incidencia de portadores asintomáticos. Otras posibilidades, como esclerosis múltiple o afectación neurológicas por VIH, deben descartarse primero. No hay tratamiento específico para la infección por HTLV (33).

El VIH1, y en un caso el VIH2, puede causar un cuadro progresivo de debilidad y atrofia semejante a una esclerosis lateral amiotrófica, pero con una presentación subaguda, deterioro rápido y edad de inicio joven. Puede acompañarse de lesiones en la sustancia blanca subcortical y tronco, adenopatías, demencia progresiva, proteinorraquia, leucopenia y nivel bajo de CD4, que son diagnósticos del proceso. El tratamiento retroviral intenso puede detener o revertir las alteraciones.

La infección por *Borrelia* no ha demostrado convincentemente ser causante de un síndrome de motoneurona.

Latirismo y konzo

El latirismo es un trastorno nutricional tóxico epidémico de regiones de sequía y hambruna en India, Etiopía, Bangladesh y China. En España hubo bastantes casos provenientes del período de guerra y posguerra civil. La causa es la ingesta de alimentos hechos con harina de almortas (*Lathyrus sativus*). El guisante de esta planta, resistente a la sequía, contiene un aminoácido excitotóxico, -N-oxalilamino-l-alanina (BOAA), que estimula en exceso los receptores de glutamato. El inicio puede ser agudo o insidioso. Es más frecuente en hombres jóvenes, y se presenta con calambres y espasmos en extremidades inferiores, seguidos por paraparesia espástica progresiva, con afectación vesical y parestesias.

El konzo, que significa piernas atadas, es similar al latirismo y ocurre en epidemias en poblaciones de África que se alimentan de harina de raíces de casava poco lavadas. Estas raíces liberan cianohidrinias, que generan tiocianatos, las cuales pueden estimular excesivamente subtipos de receptores de glutamato.

El latirismo y el konzo producen una pérdida significativa de neuronas piramidales, y, aunque ambos son cuadros autolimitados, pueden provocar una discapacidad permanente (21).

Intoxicación por marisco

Una intoxicación por mejillones en pescadores canadienses en 1987 produjo después de la gastritis, convulsiones, mioclonos, amnesia profunda, confusión y, en ancianos, coma y muerte. En los casos estudiados se observó debilidad generalizada y

signos electrofisiológicos de axonopatía o neuronopatía motora. La toxina fue el ácido domoico, producido por diatomas y bioconcentrado por los mejillones, es de interés en el estudio de la esclerosis lateral amiotrófica porque el ácido domoico estimula los receptores kainato de glutamato lo que produce la entrada masiva de calcio en las células. Las neuronas del hipocampo son ricas en receptores kainato.

Frecuentemente se ha atribuido a la intoxicación por plomo y mercurio la posibilidad de causar un síndrome de motoneurona. Sin embargo, no ha habido ningún informe convincente de ello en los últimos 30 años.

SÍNDROMES IMITADORES

Reciben este nombre los síndromes que aparentemente asemejan una esclerosis lateral amiotrófica, pero que no lo son. Muchos de ellos son tratables, siendo de importancia capital establecer el diagnóstico e instaurar el tratamiento (21, 32, 34).

Un paciente anciano que presenta un cuadro de debilidad y atrofia asimétrica con leves síntomas sensitivos, en el que RM cervical muestra evidencia de mielopatía cervical espondilótica, es una situación que se presenta con relativa frecuencia y que requiere un diagnóstico diferencial muy preciso, pues pueden coexistir las dos entidades. Son signos a favor de la mielopatía una progresión muy lenta, encontrar piramidismo sólo por debajo de la debilidad y atrofia, déficits sensitivos o disfunción de vejiga neurógena. Un estudio electromiográfico cuidadoso puede mostrar sólo signos de motoneurona inferior en músculos cervicobraquiales que correspondan a raíces que parecen estar afectadas en la RM. En caso de duda, se debe esperar y repetir el EMG en unos meses. No hay una evidencia firme de los beneficios de la cirugía y sí de la posibilidad de agravación si hay una esclerosis lateral amiotrófica, por la probable hipoxia de las astas anteriores de la zona durante la intervención.

Otros síndromes mielopáticos, como la hernia discal dorsal o una fistula arteriovenosa dural espinal pueden parecer una que afecta a extremidades inferiores. Apoyan el diagnóstico de estos síndromes la evolución lenta con un posible deterioro agudo, de días o semanas; la presencia de signos sensitivos o de vejiga neurógena, y la existencia de espasticidad sólo en extremidades inferiores. Una RM de médula dorsal y, en caso de sospecha de fistula, una RM con angiografía establecen el diagnóstico. Un cuadro similar puede presentarlo una forma primaria progresiva de esclerosis múltiple espinal, para cuyo diagnóstico se añade a la RM medular otra craneal, así como el estudio de bandas oligoclonales y el índice de inmunoglobulinas en el LCR.

La progresión lenta y la ausencia de signos de primera motoneurona sugieren fuertemente síndromes imitadores. La atrofia muscular bulboespinal puede confundirse con una esclerosis lateral amiotrófica de inicio bulbar. Su diagnóstico definitivo es genético (22).

Un hombre de 20 a 60 años que presenta una atrofia y debilidad de los músculos de una mano y antebrazo, en una distribución que parece de nervio periférico, pero sin afectación sensitiva, ni signos de motoneurona superior y con RM normales, necesita un diagnóstico diferencial con la atrofia muscular progresiva y el síndrome *flail arm* de brazos colgantes. La neuropatía multifocal motora es un diagnóstico importante porque responde a inmunoglobulinas intravenosas, incluso en pacientes con intensa debilidad. Los corticosteroides se han asociado con deterioro del cuadro (25).

La atrofia muscular espinal de inicio en la edad adulta puede confundirse con la atrofia muscular progresiva. Es muy rara, pero probablemente esté poco diagnosticada. El inicio entre los 20 y los 30 años y el patrón proximal, de cinturas, la sugieren. El diagnóstico definitivo es genético (10, 21).

La debilidad asimétrica de los cuádriceps y de los flexores de dedos, presentación poco probable de una esclerosis lateral amiotrófica, deben hacer sospechar una miositis por cuerpos de inclusión; si se presenta con debilidad de los dorsiflexores del pie en un paciente anciano con mielopatía cervicoartrósica y piramidalismo, puede confundir el diagnóstico. La enfermedad tiene una progresión lenta, aunque puede terminar con disfagia e insuficiencia ventilatoria. El EMG puede mostrar cambios neuropáticos menores o ser no conclusivo. El diagnóstico se establece por la biopsia de un músculo afectado en el que se encuentren vacuolas ribeteadas, y en microscopía electrónica los cuerpos de inclusión.

Los casos de paraplejía espástica hereditaria, si no se conocen familiares afectos, podrían sugerir el inicio de una esclerosis lateral amiotrófica. La larga evolución y la ausencia de afectación de extremidades superiores y de signos de motoneurona inferior sugieren el diagnóstico (14).

Otros síndromes imitadores de la esclerosis lateral amiotrófica no tan raros son las formas paraneoplásicas asociadas a enfermedad linfoproliferativa, gammapatías monoclonales y cuadros de hipertiroidismo e hiperparatiroidismo (21, 32, 34).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las principales características de la esclerosis lateral amiotrófica son la atrofia, la degeneración y la pérdida de neuronas motoras de núcleos inferiores del tronco cerebral y asta anterior medular, seguidas por remplazamiento astrocítico y proliferación y activación de la microglia. Se observa pérdida de células piramidales de la corteza motora del giro prefrontal y de grandes fibras mielinizadas de las columnas anteriores y laterales de la médula espinal, el tronco cerebral y el cerebro. Las columnas posteriores suelen estar respetadas. Los núcleos inferiores del tronco cerebral están afectados con más frecuencia y extensión que los superiores, de acuerdo con la clínica, aunque en pacientes con una supervivencia larga por asistencia mecánica puede haber degeneración en núcleos oculomotores y sacros y disfunción autonómica. En caso de demencia fronto-

temporal hay pérdida de células en la corteza frontal y temporal y en la sustancia negra, con células hinchadas, astrocitosis y espongirosis (35).

Varias anomalías citoplásmicas y ultraestructurales están asociadas con la esclerosis lateral amiotrófica. La presencia de esferoideos con un patrón fibrilar fuertemente argentofílico, junto con atrofia del soma neuronal, sugieren que pueden ser procesos complementarios. Ultraestructuralmente, los esferoideos son ovillos de neurofilamentos que pueden contener otras estructuras, como mitocondrias. Algunos creen que el aumento de neurofilamentos fosforilados, identificados usando anticuerpos monoclonales, refleja una prematura o excesiva fosforilación asociada a un transporte alterado de los mismos. Los esferoideos son más frecuentes en la salida del axón (35).

Otras estructuras citoplásmicas incluyen los cuerpos de Bunina, minúsculas estructuras eosinofílicas hialinas redondas que contiene cistatina C y transferrina, y que aparecen a menudo en células hinchadas acompañadas de lipofuscina. Su presencia en las motoneuronas inferiores se considera patognomónica de la enfermedad. También son específicas unas inclusiones eosinofílicas similares a los cuerpos de Lewy, sin serlo, ya que no expresan alfasinucleína. Son inmunorreactivas a ubiquitina y filamentos, y están muy presentes en células hinchadas y degeneradas preapoptóticas. Inclusiones de ubiquitina compactas, poco fibrilares, son menos frecuentes, y su presencia en la corteza y el giro dentado se asocia con la demencia frontotemporal (17, 35).

En el año 2006 se afirmó que la TDP-43 es la principal proteína de las inclusiones neuronales en la demencia frontotemporal y en la enfermedad de motoneurona. Se expresa en las inclusiones de ubiquitina y no en los cuerpos de Bunina. Tampoco en los conglomerados hialinos de las mutaciones SOD1 ni en otras inclusiones; se halla también en el citoplasma de las células gliales. Está en estudio su función en la disfunción y muerte celulares (16).

En la esclerosis lateral amiotrófica familiar hay rasgos característicos, como pueden ser la degeneración de las columnas de Clarke, de tractos espinocerebelosos y posteriores; la presencia de inclusiones eosinofílicas hialinas con ubiquitina inmunorreactivas a SOD1 asociadas a algunas mutaciones del gen *SOD1*; la poca frecuencia de los cuerpos de Bunina, y la presencia de inclusiones eosinofílicas en astrocitos en algunos pacientes. En la forma juvenil, las inclusiones son basófilas (18, 35). Recientemente se ha descrito que la presencia de TDP43 diferencia la esclerosis lateral amiotrófica esporádica de la familiar SOD1 (36).

EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

Estudios recientes basados en un diseño de registro prospectivo han mostrado una incidencia similar en diversas poblaciones de Europa y Estados Unidos, con una incidencia

anual de entre 1,5 y 2,5 por 100.000 habitantes, cifra más alta que en estudios previos retrospectivos. Con una supervivencia promedio de 3 años, la prevalencia es del 6 por 100.000. Un 5 a 10 % de los casos son familiares. La relación hombre:mujer, antes alta, es ahora aproximadamente de 1,3:1,0, más equilibrada que en estudios antiguos. La incidencia aumenta hasta los 75 años y luego disminuye. Si esto es cierto y no debido a un diagnóstico erróneo en pacientes mayores y con un curso muy rápido, la esclerosis lateral amiotrófica sería un trastorno relacionado con la edad y no, como previamente se suponía, con el envejecimiento, como la enfermedad de Alzheimer o la de Parkinson. Un trastorno relacionado con la edad puede deberse a un factor exógeno en algún momento de la vida del paciente. La incidencia y la mortalidad de la esclerosis lateral amiotrófica han aumentado en los países industrializados, incremento que puede atribuirse a un mejor diagnóstico, a un mejor registro de casos y, disminución de las causas de mortalidad que intervienen en una cohorte susceptible (37).

Diversos factores ambientales y toxinas se han investigado como factores de riesgo, a menudo en estudios con bajo poder estadístico (38). Un riesgo relativo de desarrollar esclerosis lateral amiotrófica significativamente alto se ha comunicado en fumadores, jugadores de fútbol profesionales italianos (39) (más específicamente centrocampistas) y veteranos militares americanos (40). Ahora se estudia si ese riesgo se asocia con la exposición a cianobacterias o pesticidas en el terreno.

Además de estos tres grupos recientes, los únicos factores de riesgo demostrados hasta ahora son la edad, tener una mutación genética patogénica o historia familiar positiva, o ser indio chamorro de Guam. En el síndrome esclerosis lateral amiotrófica de Guam se atribuye un papel importante a la acción del tóxico metilaminoalanina en la dieta de los chamorro, pero factores genéticos predisponentes también pueden estar actuando, ya que se han dado casos en población no chamorra (23).

En cuanto a la predisposición genética; son posibles genes candidatos los relacionados con los mecanismos patogénicos que conocemos. Sin embargo, antes de aceptar un gen como factor de riesgo debe confirmarse con estudios de asociación definitivos y demostrarse el efecto funcional de la alteración genética. Mutaciones genéticas que podrían predisponer a la enfermedad se han descrito en los *loci* de angiogenina (14q11.2), factor de crecimiento endotelial vascular (6p12), supervivencia de motoneurona (5q12.2-q13-3), proteína del neurofilamento (22q12.2), proteína de cuerpo multivesicular cargado 2B (2p11.2) y en el complejo genético de la paraoxonasa, tres genes adyacentes en el cromosoma 7. La *ApoE* se ha asociado con la edad de inicio, siendo el alelo E2 un factor de retrasado (19, 40, 41).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en los datos clínicos y se confirma o descarta con exploraciones complementarias que incluyen

EMG, RM y pruebas y análisis clínicos, y en indicaciones específicas, estudios del LCR y biopsias de músculo o nervio. La ausencia de marcadores biológicos y la variedad de presentaciones clínicas hacen que en ocasiones el proceso diagnóstico sea complejo. Como resultado de una reunión de trabajo en 1990 se elaboraron los Criterios Diagnósticos de El Escorial, adoptados por la Federación Mundial de Neurología (42), y posteriormente revisados para usar hallazgos electromiográficos en casos subclínicos (43). Aunque su intención inicial fue facilitar la investigación clínica, estos criterios proporcionan una manera estructurada de evaluar a pacientes con sospecha de esclerosis lateral amiotrófica, lo cual aumenta la objetividad de la práctica clínica y facilita los estudios clínicos.

Los datos clínicos en los que se basan los criterios son la presencia de signos de afectación de primera y segunda motoneuronas, en ausencia de otra enfermedad, con evidencia de progresión en el tiempo (tabla 34-2).

Como la progresiva extensión de signos de una región a otra es característica de la esclerosis lateral amiotrófica, se establecieron niveles de certeza diagnóstica basados en la distribución de los hallazgos de motoneuronas superior e inferior en una o varias de las cuatro regiones, bulbar, cervicobraquial, toracodorsal y lumbosacra. (tabla 34-3).

La esclerosis lateral amiotrófica probable apoyada por el laboratorio también se puede definir con signos de motoneurona superior en una o más regiones y signos de motoneurona inferior por EMG en al menos dos regiones (34).

Teniendo en cuenta los nuevos hallazgos genéticos, se añadió la categoría esclerosis lateral amiotrófica familiar definitiva apoyada por el laboratorio cuando hay signos de motoneuronas superior e inferior o ambos en al menos una región, o una historia familiar, en un probando poseedor de una mutación genética patogénica, en ausencia de otra causa de los signos anormales. Descrita entonces para las mutaciones de la *SOD1*, debería aplicarse a las descubiertas posteriormente en otros genes (34).

TABLA 34-2. **Criterios de El Escorial para el diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica (42)**

-
- **Presencia de:**
 - Signos de degeneración de motoneurona inferior, por exploraciones clínicas, electrofisiológicas o neuropatológicas
 - Signos de degeneración de motoneurona superior, por exploración clínica
 - Progresión de signos en una región o a otras, por historia o exploración clínica
 - **Ausencia de:**
 - Evidencia electrofisiológica o anatomopatológica de otro proceso que pudiera explicar los signos de degeneración de primera o segunda motoneuronas, o de ambas
 - Evidencia por neuroimagen de otro proceso que pudiera explicar los signos clínicos y electrofisiológicos observados
-

TABLA 34-3. Niveles de certeza clínica en el diagnóstico clínico de la esclerosis lateral amiotrófica (43)

• ELA definitiva	Signos de MNS y MNI en tres regiones
• ELA probable	Signos de MNS y MNI en dos regiones, con algunos signos de MNS rostrales a los signos de MNI
• ELA probable, apoyada por laboratorio	Signos de MNS y MNI en una región o sólo signos de MNS en una región, con signos de MNI en la EMG en dos o más extremidades
• ELA Posible	Signos de MNS y MNI en una región o sólo signos de MNS en dos o más regiones o signos de MNI rostrales a signos de MNS

ELA: esclerosis lateral amiotrófica; EMG: electromiografía; MNI: motoneurona inferior; MNS: motoneurona superior

Los niveles de certeza para uso en investigación clínica no deben causar confusión al paciente si se utilizan en informes clínicos. Un paciente con nivel esclerosis lateral amiotrófica probable, apto para entrar en un ensayo clínico y que correctamente estudiado sabemos que va a evolucionar a definitivo con mínimas opciones contrarias, puede interpretarlo como diagnóstico dudoso, y le generará confusión y desasosiego. Por ello sugerimos utilizar en el informe la expresión esclerosis lateral amiotrófica, nivel El Escorial probable, o probable apoyada en pruebas de laboratorio, o posible, según sea, o simplemente no ponerlo.

Al inicio, la combinación característica (signos de motoneurona superior más signos de motoneurona inferior) puede faltar, estando presente sólo uno de ellos y dificultando el diagnóstico. Es frecuente que el paciente haya pasado por internistas, traumatólogos u otorrinos, incluso que haya sido intervenido de túnel del carpo, hernia discal o pólipo en cuerdas vocales. Se ha comunicado un tiempo promedio de diagnóstico de 9-13 meses (34, 44). En caso de presentación de signos de un solo tipo motoneuronal, los diagnósticos más frecuentes que hay que tener en cuenta son:

- Con fenotipo PBP (parálisis bulbar progresiva): esclerosis múltiple, tumor del agujero occipital, enfermedad cerebrovascular, siringobulbia, glioma de tronco cerebral, miastenia *gravis*, síndrome miasténico, distrofia oculofaríngea, y atrofia bulbospinal de Kennedy, entre otros.
- Con fenotipo AMP (atrofia muscular progresiva): miositis por cuerpos de inclusión, mononeuropatía, plexopatía, polirradiculopatía diabética, atrofia muscular espinal, atrofia bulbospinal, amiotrofia monomiélica benigna, neuropatía motora con linfoma, síndrome pospoliomielitis, síndrome disinmune con anticuerpos y neuropatía motora multifocal, entre otros.
- Con fenotipo paraparesia espástica progresiva: esclerosis múltiple, mielopatía espondilótica cervical, siringomielia, degeneración combinada subaguda, adrenoleucodistrofia y paraparesia espástica hereditaria, entre otros.

Otras enfermedades a considerar en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de motoneurona son las gammapatías monoclonales, hipertiroidismo e hiperparatiroidismo, infecciones por VIH, HTLV1, lúes y priones, déficits de hexosaminidasa A del adulto, vasculitis e intoxicaciones por metales pesados, entre muchas otras (21, 34, 44).

El proceso de diagnóstico diferencial se inicia con la anamnesis y la exploración: presencia de signos de motoneuronas superior, inferior o ambos; progresión en el tiempo, y ausencia de déficits sensitivos, oculomotores, de esfínteres, autonómicos, cerebelosos, parkinsonianos y cognitivos tipo Alzheimer pero no tipo demencia frontotemporal. Se completa con exploraciones complementarias: EMG, RM y análisis y pruebas clínicas (21, 42-44).

Electromiografía

Es necesaria para confirmar la afectación de motoneurona inferior, determinar su extensión regional y excluir bloqueos motores y afectación sensitiva. Si es precisa, la estimulación repetitiva debe excluir descensos y facilitación postactivación. En los primeros meses de enfermedad los signos de denervación aguda típicos de la esclerosis lateral amiotrófica son la presencia de fibrilaciones y ondas positivas, a veces fasciculaciones, y la pérdida de unidades en el reclutamiento. Las fasciculaciones *per se*, aisladas, no se consideran signo suficiente de denervación activa, pues pueden darse en músculos sanos o en el síndrome benigno de calambres y fasciculaciones. La fasciculación maligna es a menudo de gran amplitud y duración y muy polifásica (45, 46).

Si ha pasado tiempo suficiente, los músculos afectados muestran signos de reinervación parcial, unidades motoras grandes, complejas e inestables, bastante polifásicas. En estadios avanzados hay un reclutamiento muy pobre con grandes unidades. Los estudios de conducción motora son normales, o casi. La pérdida de las unidades de axones de mayor longitud puede hacer que la latencia distal de algunos troncos motores esté algo prolongada, con una amplitud un poco disminuida y mantenimiento de la velocidad proximal, lo que a veces lleva al diagnóstico erróneo de síndrome del túnel del carpo (44-46).

Según los criterios de El Escorial, para confirmar que una región está afectada los signos de denervación y reinervación deben manifestarse en al menos dos músculos inervados por troncos nerviosos y raíces espinales diferentes. Por ello es muy importante qué músculos se seleccionan para el estudio. De nuevo, el término región se refiere a nivel medular, no a extremidad contralateral. En la región bulbar sólo se necesita un músculo; geniogloso y borla de la barba son los primeros que se afectan, y faciales y maseteros más tarde. En la región dorsal se afectan los

paravertebrales a partir de D6, y en pacientes con insuficiencia ventilatoria incipiente, el diafragma (42, 43, 45, 46).

Sólo hay que repetir un estudio electromiográfico, a los pocos meses, cuando no hay certeza electromiográfica de afectación de motoneurona inferior en un nivel necesario para llegar por lo menos al nivel de certeza diagnóstica clínica de probable; luego ya no es necesario para el seguimiento clínico (45, 46).

Resonancia magnética

Es necesaria para descartar cualquier anomalía estructural en los niveles nerviosos que sugiera la particular combinación de signos de motoneurona inferior y superior hallada en clínica y EMG. En los niveles que se deben estudiar se incluye el craneal y el, a veces olvidado, dorsal. Entre las anomalías estructurales más frecuentes están procesos expansivos, malformaciones vasculares, lesiones desmielinizantes, patología de la unión craneocervical, y patología degenerativa vertebral. Una mala interpretación de resultados (p. ej., la presencia de patología congénita en la unión craneocervical o enfermedad degenerativa vertebral) produce falsos negativos (21, 44).

La RM es muy importante cuando los hallazgos son sólo de un tipo de motoneurona: por ejemplo, en el fenotipo parálisis bulbar progresiva para valorar una posible enfermedad vascular o glioma de tronco y esclerosis múltiple; en el fenotipo atrofia muscular progresiva, una polirradiculopatía neoplásica, y en el fenotipo esclerosis lateral primaria, mielopatías por espondilosis cervical y esclerosis múltiple (21, 44).

Como hallazgos específicos de la afectación de motoneurona superior en la esclerosis lateral amiotrófica están, en algunos pacientes, focos redondeados de alta intensidad a lo largo de la vía corticospinal en secuencias T2 pesada, FLAIR y densidad protónica. Indican el aumento de contenido de agua secundario a la degeneración axonal, desmielinización y gliosis. La circunvolución cortical precentral puede ser en hipointensa T2 por pérdida de células piramidales y acúmulo de ferritina en astrocitos y macrófagos (47). Se están perfeccionando técnicas de RM avanzada para la detección precoz de la degeneración de la vía piramidal, que incluyen secuencias de difusión, transferencia de magnetización y RM protónica espectroscópica (48). Una técnica alternativa electrodiagnóstica para detectar lesión corticospinal es la estimulación magnética transcranial (49). En todos los casos, la interpretación de resultados puede ser compleja.

Análisis y pruebas clínicas

No se conoce ningún marcador biológico de la enfermedad. La única anomalía analítica puede ser una moderada elevación de la creatinquinasa (CK), producida por la degeneración de la fibra muscular denervada. Elevaciones altas serían sugestivas de miopatía inflamatoria. Al igual que con la RM, el objetivo de los análisis es buscar otros posibles procesos, trata-

bles o reversibles, de tipo metabólico, autoinmune, neoplásico, infeccioso o vasculítico. Pruebas y análisis de rutina aconsejados son: hemograma completo, velocidad de sedimentación, glucosa, creatinina, transaminasas, electrolitos (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^+ , HPO_4^-), CK, TSH, T_3 , T_4 , vitamina B_{12} , folato, proteína C reactiva, electroforesis sérica, inmunoelectroforesis y radiografía de tórax. Si la clínica lo precisa, se debe practicar serología de lúes y VIH, anticuerpos antinucleares, factor reumatoideo, antígenos antineurales (GM_1 , asialo- GM_1) o anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (21, 34, 44).

Pruebas adicionales son necesarias si la presentación es atípica: edad inferior a 40 años o superior a 80, historia familiar de trastorno del sistema nervioso central (SNC), signos de enfermedad sistémica (neoplásica, infecciosa, autoinmune o endocrina), o afectación de otros sistemas diferentes del motor. El examen del LCR, generalmente normal, puede mostrar en una tercera parte de los pacientes una elevación moderada de proteínas, rara vez por encima de 75 mg/dl. Se recomienda si el paciente es menor de 40 años o hay sospecha de esclerosis múltiple, metástasis o infección meníngea.

Una biopsia de músculo puede ser necesaria si existe debilidad con pocas fasciculaciones y sin signos de motoneurona superior, elevación de la CK cuatro veces normal, historia familiar de miopatía o edad de inicio menor de 40 años. En estos casos es importante buscar infiltrados inflamatorios, signos de vasculitis, necrosis, fibras rojas rasgadas o depósitos. La exploración de médula ósea es necesaria en casos de sospecha de linfoma, gammapatía monoclonal, proteína elevada o bandas oligoclonales en el LCR.

Es necesario investigar los niveles de paratohormona si los electrolitos sugieren paratiroidismo. La determinación de hexosaminidasa A leucocitaria es aconsejable en un paciente joven, con progresión lenta, cambios mentales, calambres y temblor postural y de acción, la de anticuerpos anti-Hu si hay varios sistemas neurales afectados o sospecha de síndrome paraneoplásico; la de anticuerpos anti-HTLV1 si hay factores de riesgo de paraparesia espástica tropical; la de aminoácidos de cadena muy larga en suero si la edad de inicio es joven y existen fenotipo de motoneurona superior, leve polineuropatía axonal e insuficiencia suprarrenal; el análisis del gen receptor de andrógeno en casos de edad de inicio joven, ginecomastia, y neuropatía sensitiva, y el análisis genético de SOD1 y de los nuevos genes patógenos cuando sea posible si hay historia familiar o edad de inicio joven (34, 44).

HIPÓTESIS PATOGENICAS CAUSALES

El proceso patogénico primario causal de la esclerosis lateral amiotrófica sigue siendo desconocido, pero los estudios de las dos últimas décadas han aportado conocimiento sobre diferentes mecanismos patogénicos presentes en la neurona y que pueden conducir a su muerte. La función que cada uno de ellos tiene en el inicio, progresión y final del proceso neurode-

generativo aún está por aclarar, y todavía no existe una hipótesis causal unificadora sólida. Hipótesis referidas a exposiciones ambientales y ocupacionales no se confirmaron (38), y la hipótesis viral, iniciada con el papel del poliovirus en la poliomielitis, ha sido hasta ahora perseguida sin éxito.

El entendimiento actual de los procesos neurodegenerativos en la esclerosis lateral amiotrófica sugiere que los procesos patogénicos primarios son probablemente multifactoriales, y que puede haber una interacción compleja entre múltiples mecanismos, incluyendo factores genéticos, excitotoxicidad, estrés oxidativo y agregación proteica, así como lesión a procesos celulares críticos como el transporte axoplásmico y el metabolismo energético mitocondrial. Hay un interés creciente en la función que desempeñan células vecinas no neuronales en la patogénesis de la lesión de la motoneurona y en la disfunción de caminos específicos de señales moleculares. El proceso final ocurre por muerte celular programada dependiente de caspasas, asemejando apoptosis, pero los mecanismos precisos aún no se conocen con precisión (50, 51). A continuación se describen evidencias de mecanismos patogénicos presentes en la esclerosis lateral amiotrófica (fig. 34-1).

Excitotoxicidad

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del SNC. Sus receptores ionotrópicos y metabotrópicos son altamente complejos y su estimulación inicia procesos diversos. Excitotoxicidad es la lesión neuronal inducida por una excesiva estimulación de receptores que conlleva alteración de la homeostasis del calcio y excesiva producción de radicales libres. Las motoneuronas son particularmente susceptibles a esta toxicidad vía activación de receptores ionotrópicos AMPA, cuya subunidad GluR2 determina su permeabilidad al calcio (52, 53). Evidencias circunstanciales de excitotoxicidad en esclerosis lateral amiotrófica son que la principal proteína transportadora-recaptadora de glutamato por astroglia, EAAT2, está alterada en algunos pacientes, y que el nivel de glutamato en el LCR puede ser alto (51). En cultivos motoneuronales el glutamato induce la apoptosis dependiente de dosis. La presencia de *SOD1* mutado aumenta la sensibilidad de las motoneuronas a la toxicidad por glutamato, alterando la expresión de la subunidad GluR2 y reduciendo la expresión de EAAT2 (50, 51). De forma primaria o como proceso propagador, la toxicidad por glutamato tiene importancia en la lesión de las motoneuronas, lo que está apoyado

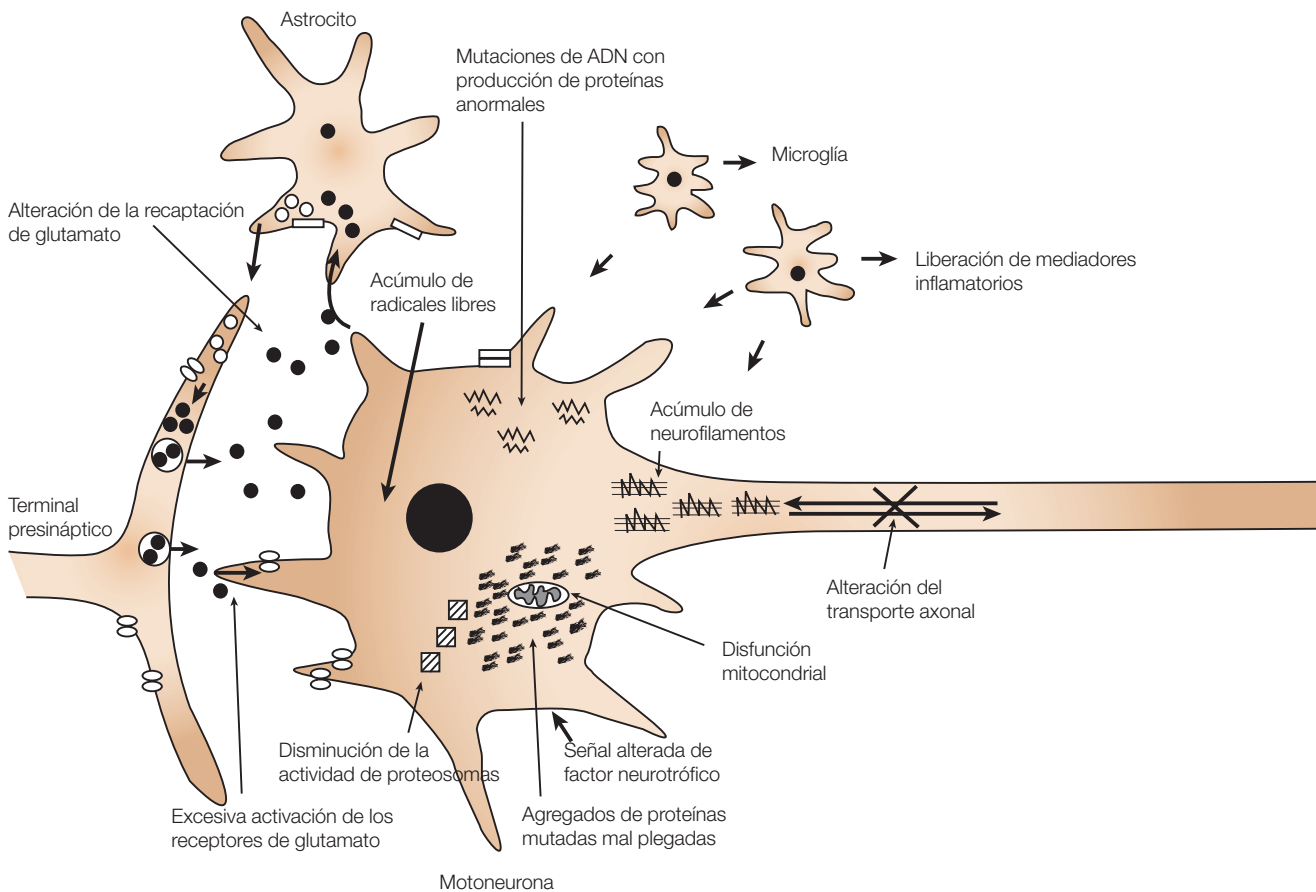


Figura 34-1. Posibles mecanismos patogénicos en la esclerosis lateral amiotrófica. ADN, ácido desoxirribonucleico; O Glutamina; ● glutamato; ⌘ receptor de glutamato; □ transportador de glutamato EAAT2.

por el hallazgo de que el riluzol, que reduce la liberación presináptica de glutamato, prolonga la supervivencia en pacientes y en el ratón transgénico *SOD1* (51).

Estrés oxidativo

Los efectos del estrés oxidativo en células que no se dividen, como son las neuronas, pueden ser acumulativos, y la lesión celular por radicales libres puede ser una causa mayor de deterioro de la función neuronal en relación con la edad. En el LCR y estudios *post mortem* de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica se observan cambios que representan efectos de lesión por radicales libres (51, 54).

El descubrimiento de una forma de esclerosis lateral amiotrófica familiar, *FALS1*, producida por una mutación de la principal enzima antioxidante citoplásmica y con un fenotipo similar al de la esporádica, ha provocado una intensa investigación en la suposición de que pueden existir mecanismos fisiopatológicos comunes (18, 19). Sin embargo, la relación precisa entre la mutación *SOD1* y la esclerosis lateral amiotrófica sigue sin aclararse. La *SOD1* está presente en todas las células y, sin embargo, la enfermedad sólo se expresa clínicamente en las motoneuronas, quizá debido a su mayor metabolismo energético. La *SOD1* funciona normalmente como una dismutasa, convirtiendo radicales libres superóxido, producidos por la fosforilación oxidativa mitocondrial, en peróxido de oxígeno, a su vez removido por otras enzimas. Superóxido es una molécula altamente activa e inestable que causa oxidación de los constituyentes celulares, bien directamente o a través de derivados estables tóxicos. La *SOD1* contiene un átomo de cobre en el sitio activo, alternativamente reducido y oxidado por superóxido. También tiene un átomo de cinc cuya función, inicialmente pensada como estabilizador, puede tener mayor importancia en la reversión del estado reducido impidiendo su actividad reversa (50, 51).

No se conoce el mecanismo preciso por el cual la *SOD1* mutada llega a ser tóxica. Se estudian la función de proteínas chaperonas de cobre (51), una posible ganancia de función tóxica del *SOD1* (18), la formación de agregados proteicos tóxicos o secuestradores de proteínas (55) y la capacidad de la *SOD1* mutada para generar superóxido (50, 51). El *SOD1* mutado puede inducir estrés oxidativo por un mecanismo más allá de su propia actividad catalítica. En cultivo neuronal, la expresión de *SOD1* mutado causó una disminución en la expresión de los genes de respuesta celular antioxidante. Estos genes están regulados por el factor de transcripción *NRF2* que actúa a través del elemento de respuesta antioxidante *ARE*. La activación farmacológica del elemento de respuesta antioxidante *ARE* activó esos genes (51).

Disfunción mitocondrial

Propiedades de la mitocondria incluyen la generación de trifosfato de adenosina (*ATP*), la neutralización de calcio intracelular, la generación de radicales libres y la participación de la

muerte celular por apoptosis. La alta carga metabólica de las motoneuronas y su consecuente dependencia de la fosforilación oxidativa las hacen particularmente vulnerables a la pérdida de función mitocondrial (52). Hay evidencias de disfunción mitocondrial en la esclerosis lateral amiotrófica y en modelos celulares de *SOD1* mutado (55, 56). La *SOD1* está no sólo en el citoplasma sino también en el espacio intermembranoso mitocondrial, y se ha observado translocación del citocromo C, iniciador de la apoptosis, de la mitocondria al citoplasma durante la enfermedad en el ratón *SOD1*. Acúmulos de *SOD1* mutado y lesionado se observan en la cara citoplásmica de la mitocondria en la médula espinal. Este reclutamiento tisular específico sugiere que alteraciones mitocondriales pueden estar involucradas en la iniciación de la lesión neuronal (52, 55, 56).

Alteraciones del citoesqueleto y transporte axonal

Los neurofilamentos son las proteínas estructurales más abundantes en las grandes células. Mantienen el tamaño celular, el calibre y el transporte axonales. Son formados en el cuerpo celular y transportados a lo largo del axón por transporte anterógrado lento. Las motoneuronas, de hasta 1 m de longitud, son altamente dependientes de un eficiente sistema de transporte intracelular anterógrado y retrógrado. La acumulación y el ensamblado anormal de neurofilamentos son características de la esclerosis lateral amiotrófica (20, 35). Un 1% de los casos de esclerosis lateral amiotrófica esporádica tiene mutaciones en el gen del neurofilamento pesado (20, 32). El ratón *SOD1* muestra alteraciones en la organización de neurofilamentos y transporte alterado meses antes del inicio de la enfermedad (20). Mutaciones en la dinactina, motor del transporte retrógrado, causan una enfermedad de motoneurona progresiva (20, 32, 50, 51).

Agregación de proteínas

El plegamiento anómalo y la agregación de proteínas intracelulares son fenómenos comunes observados en los trastornos neurodegenerativos. La *SOD1* mutada forma inclusiones citoplásmicas antes del inicio de la debilidad, y agregados de *SOD1* rodean la pared mitocondrial en células preapoptóticas (51, 55). Los agregados son dímeros de *SOD1* que pueden actuar como semilla en la formación de especies intermedias tóxicas con propiedades de rotura de membranas. La *SOD1*, normalmente una importante proteína en la defensa celular frente a los radicales libres, es convertida en un agregado aparentemente tóxico por procesos redox, demostrando conexiones entre oxidación, agregación proteica, lesión mitocondrial y esclerosis lateral amiotrófica mediada por *SOD1* (55, 57). Los agregados pueden secuestrar progresivamente proteínas necesarias para la supervivencia neuronal, como chaperonas y antiapoptóticas *bcl2*; alterar su metabolismo energético al rodear y bloquear mitocondrias; aumentar el estado tóxico celular al incluir proteosomas (organelas

necesarias para la degradación de proteínas alteradas) o bien ser directamente tóxicos provocando una química aberrante intracelular (50, 51, 55, 57). Agregados proteicos están presentes en la esclerosis lateral amiotrófica esporádica y familiar SOD1, pero los agregados de SOD1 no son característicos de la esclerosis lateral amiotrófica esporádica (17, 35), sino los recientemente conocidos de la proteína TDP43, en común con la demencia frontotemporal (16, 36). Ello sugiere que hay un conjunto de enfermedades con mecanismos patológicos similares que culminan en la degeneración progresiva de diferentes neuronas selectivamente vulnerables.

Cascadas inflamatorias y función de las células no neuronales

La microglia activada y los astrocitos pueden tener importancia en la patogénesis o en la propagación del proceso de la enfermedad. La expresión de SOD1 mutado en sólo neuronas es insuficiente para causar degeneración motoneuronal. Motoneuronas expresando SOD1 mutado pueden escapar de enfermar si son rodeadas por un número suficiente de células no neuronales normales, y al revés: motoneuronas normales rodeadas por células no neuronales con SOD1 mutado desarrollan signos patológicos con depósitos (58, 59). Así, la SOD1 mutada puede causar neurotoxicidad indirectamente perturbando la función de células no neuronales, disminuyendo su aporte neurotrófico a las neuronas, disminuyendo su liberación del recaptador de glutamato EAAT2, o por la activación de microglia (50, 51). La microglia son células inmunocompetentes y fagocíticas, que activadas liberan moléculas potencialmente citotóxicas. La proliferación de microglia activada está presente en astas anteriores del ratón SOD1 y de humanos (en el ratón antes del inicio de la enfermedad) (50, 51). La microglia libera factores que aumentan la toxicidad por glutamato en cultivo de neuronas con LCR de pacientes (51, 58, 59). Se observa una tendencia a que la enfermedad comience focalmente y se extienda a grupos adyacentes de motoneuronas. Sería relevante identificar las moléculas que contribuyen a esta propagación, y las liberadas por microglia activada serían unas candidatas plausibles.

Apoptosis

La apoptosis describe la destrucción controlada de células no funcionales por un programa genético de muerte celular dependiente de energía. Son importantes contribuyentes la familia de las caspasas, enzimas proteolíticas que destruyen objetivos intracelulares como proteínas estructurales y reguladoras. También contribuyen la familia de proteínas inhibidoras de la apoptosis, al prevenir la activación de caspasas específicas, y la familia Bcl2 de oncoproteínas, en la que el equilibrio y la distribución entre miembros proapoptoicos y anti-apoptoicos regula la supervivencia o la destrucción celular (50, 51). En el ratón SOD1 se han identificado vías apoptoicas activadas, como la

alteración de la permeabilidad de la membrana mitocondrial por los agregados de SOD1 mutado, con liberación de citocromo C y activación de caspasas (57, 60). La administración de inhibidores de caspasa intraventricular en el ratón SOD1 mutado prolonga su supervivencia un 20 % (51, 60). La muerte celular en la esclerosis lateral amiotrófica parece ser apoptoica. Cambios morfológicos y bioquímicos característicos de apoptosis se han encontrado en tejido *post mortem* de esclerosis lateral amiotrófica humana (50, 51, 60).

Singularidad neuronal

Existe una vulnerabilidad selectiva relativa de las motoneuronas que las puede predisponer a la degeneración en la esclerosis lateral amiotrófica. Son las células más grandes del organismo, a excepción del óvulo, y alteraciones en su metabolismo energético o en su sistema de transporte pueden ser determinantes. A diferencia de otros grupos neuronales, las motoneuronas tienen una alta preponderancia de receptores AMPA permeables al calcio sin la subunidad GluR2 del transportador EAAT2, lo que las hace particularmente sensibles a la toxicidad glutamatérgica por activación de estos receptores. También difieren de otras neuronas en tener una relativa falta de expresión de proteínas secuestradoras de calcio, y un alto umbral para provocar una respuesta citoprotectora de golpe de calor en situaciones de estrés agudo (50-53, 61, 62).

Conclusiones

La toxicidad de la proteína SOD1 mutada es probablemente multifactorial. Su estructura es inestable y potencialmente prona a reacciones catalíticas del cobre y a su plegado aberrante. Bien como microagregado o como superestructura, la SOD1 mutada compromete la viabilidad de la neurona al alterar varios procesos normales como el tráfico de glutamato, los metabolismos de ARN y ADN, los sistemas de señales de factores tróficos, la generación de ATP por mitocondrias, el transporte axoplásmico y el metabolismo del calcio. La toxicidad es multifactorial también al alterar funciones gliales como la recaptación de glutamato, y probablemente active microglia. Estímulos exógenos y eventos endógenos, como el envejecimiento, presumiblemente alteran el umbral para la iniciación de la muerte celular por la proteína mutada (50, 51).

El proceso de degeneración motoneuronal en la esclerosis lateral amiotrófica esporádica es complejo y multifactorial. No conocemos la función exacta que cada uno de los factores, que se retroalimentan entre sí, desempeña en el inicio y en la progresión de la enfermedad, ni en la causa final de la muerte neuronal. La combinación de uno o varios factores externos y una determinada predisposición genética podrían ser los iniciadores de una cascada de reacciones que culminan con la muerte celular apoptoica. La función exacta de la proteína TDP43 y de sus agregados en todo el proceso está en estudio (50, 51, 62).

Tratamiento etiopatogénico

Se han ensayado numerosas sustancias con potencial de interferencia sobre los considerados en cada momento posibles mecanismos patogénicos de enfermedad, más de 20 en la última década, pero sólo un fármaco, el riluzol, ha demostrado enlentecer su curso y es hasta ahora el único aprobado para su uso en la esclerosis lateral amiotrófica (63). A continuación describimos, además del riluzol, los ensayos bien realizados en los últimos años que ilustran sobre su patogenia y los actualmente en marcha, algunos en fase inicial. Están agrupados en un primer intento de clasificación por el potencial mecanismo de acción del fármaco, aunque en algunos es complejo, afectando a varios procesos, o no bien entendido.

Agentes antiexcitotóxicos

Riluzol

Este fármaco originalmente un anticonvulsivo, inhibe la liberación presináptica de glutamato y reduce la lesión neuronal en varios modelos experimentales. Además, bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje, interactúa con los canales de potasio, inhibe corrientes de calcio y estimula una vía de transducción de señal dependiente de una proteína G. No se conoce con precisión si estas últimas acciones tienen relación con su efecto neuroprotector. Identificado antes de la aparición del modelo animal SOD1, también ha demostrado *a posteriori* que aumenta su supervivencia en un 11 % (63, 64).

Dos ensayos en fase III, uno con 155 y otro con 959 pacientes, demostraron prolongar la supervivencia. En el segundo se probaron 50, 100 y 200 mg/día durante 18 meses, al cabo de los cuales el 50 % de los pacientes en placebo y 57 % de los pacientes que recibían 100 mg/día de riluzol estaban vivos (riesgo ajustado 0,65, $p = 002$), equivalente a una reducción del riesgo de muerte del 35 % y a una mejora de supervivencia promedio de 3 meses. Un análisis retrospectivo mostró que los pacientes en tratamiento con riluzol permanecieron más tiempo con un estado de salud mejor que los que no lo tomaban, lo que sugiere usarlo precozmente (63, 64). Tres estudios retrospectivos en fase IV parecen indicar que la supervivencia a lo largo de toda la enfermedad podría aumentar de 6 a 20 meses (34). Los efectos secundarios son poco frecuentes: náuseas, fatiga, somnolencia o elevación de transaminasas ALT. Su monitorización en los primeros meses es aconsejable. Benzotiazoles relacionados con el riluzol aún no han sido probados en ningún modelo animal ni en pacientes (65).

Gabapentina

Es un antiepiléptico con una acción aparentemente similar a la del riluzol, que ha dado resultados positivos en el ratón SOD1. Un ensayo en fase III con 204 pacientes que recibieron dosis de 3,4 g/día durante 9 meses, fue negativo (64).

Topiramato

Este antiepiléptico, en cultivos neuronales reduce la liberación de glutamato, bloquea la activación kainato del receptor AMPA y es neuroprotector. No tuvo efecto en el ratón SOD1 G93A. En un ensayo en fase III con 296 pacientes que recibieron dosis de 800 mg/día durante 12 meses no mejoró el deterioro de la fuerza isométrica máxima (65).

Celecoxib

La ciclooxigenasa 2 (COX₂) produce prostaglandina E₂ (PGE₂), que provoca la liberación de glutamato y la formación de radicales libres. COX₂ y PGE₂ están elevadas en la médula espinal del ratón SOD1 y de pacientes que fallecieron por esclerosis lateral amiotrófica. El celecoxib, un inhibidor de la COX₂, protege a las motoneuronas de la excitotoxicidad en cultivos y prolonga la supervivencia del ratón SOD1. Un ensayo en fase III en 300 pacientes, que recibieron 800 mg/día durante 12 meses fue negativo (65).

Otras terapias antiexcitotoxicidad

Los estudios clínicos con dextrometorfano, lamotrigina y verapamilo que se han realizado en ensayos de bajo poder estadístico han presentado resultados indeterminados (64, 65).

Factores neurotróficos

Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)

Promueve la supervivencia neuronal en animales modelo de lesión motoneuronal. Un ensayo en fase III con 1.135 pacientes que recibieron dosis de 25 o 100 µg/kg/día por vía subcutánea durante 9 meses no mostró efectividad. Otro estudio con 350 pacientes y 300 µg/kg/día por vía subcutánea durante 12 meses y un tercero con 270 pacientes que recibieron dosis de 25 µg y 150 µg/kg/día por bomba de infusión intratecal, fueron terminados precozmente por falta de eficacia y no se publicaron (64, 65).

Factor neurotrófico ciliar (CNTF)

Se trata de una proteína derivada de la célula de Schwann que promueve la supervivencia motoneuronal *in vitro* y retrasa la disfunción motora en modelos animales de lesión motoneuronal. Un ensayo en fase III con 570 pacientes sometidos a dosis de 0,5, 2 o 5 µg/kg/día por vía subcutánea durante 6 meses y un segundo con 730 pacientes a dosis de 15 o 30 µg/kg/día por vía subcutánea durante 9 meses, no mostraron efecto beneficioso (64, 65).

Xaliprodeno

Es un compuesto no peptico con afinidad por el receptor 5-HT_{1A}, capaz de cruzar la barrera hematoencefálica (BHE) y ex-

hibir actividad neurotrófica en varios sistemas de cultivo celular. No se ha ensayado en animales. Un ensayo en fase III con 1.210 pacientes que recibieron riluzol y otro con 867 sin recibir riluzol, a dosis de 1 y 2 mg durante 18 meses, no mostraron beneficio (65).

Agentes antioxidante

Vitamina E

La vitamina E o alfatocoferol retrasa el inicio y progresión en el ratón SOD1. Un ensayo clínico en fase III con 289 pacientes que recibieron 1 g/día durante 12 meses no mostró eficacia (65).

Los efectos antioxidantes de la vitamina E pueden tardar años en ser notados. Un estudio prospectivo evaluó la relación entre el uso de vitaminas E, C y A y la mortalidad por esclerosis lateral amiotrófica en 957.740 personas que participaron en un estudio en fase II de prevención de la American Cancer Society. La vitamina E disminuyó el riesgo de padecer esclerosis lateral amiotrófica en un 62 % en aquellos que llevaban 10 años tomándola. Los otros antioxidantes no mostraron efecto (66). No se estudió la combinación de los tres. Su actuación conjunta puede interferir el círculo oxidativo en puntos diferentes simultáneamente, impidiendo el puenteo metabólico de una única interferencia.

N-acetilcisteína

Este neutralizador de radicales libres mejora la supervivencia en el ratón SOD1. Un ensayo en fase III con 111 pacientes que recibieron dosis de 50 mg/kg/día por vía subcutánea durante 12 meses no mostró una eficacia estadísticamente significativa (64, 65).

Agentes bioenergéticos

Creatina

Tiene un importante papel en la producción de ATP mitocondrial y sirve como intercambiador energético. En el ratón SOD1 prolongó la supervivencia. En un ensayo en fase III con 175 pacientes sometidos a dosis de 10 g/día no se observó beneficio a los 12 y 16 meses. En otro ensayo con 104 pacientes a dosis de 20 mg/día durante 5 días seguidos por 5 g/día durante 6 meses no se observó beneficio en el deterioro de la fuerza isométrica máxima. El estudio sólo podía detectar una mejora mayor del 50 %, y puede no haber sido detectado un beneficio más modesto. No se conoce si un suficiente nivel de creatina llegó al SNC (65).

Agentes antiapoptosis

TCH346

Es un compuesto que interactúa con la enzima GAPDH de forma que puede bloquear la apoptosis. Previene la neurode-

generación *in vitro*, pero sin efecto en el ratón SOD1. Un estudio en fase IIb multidosis en 500 pacientes durante 9 meses no mostró beneficio (65).

Minociclina

Es una tetraciclina que previene la activación microglial e inhibe la formación de caspasas. En cuatro estudios en el ratón SOD1 aumentó la supervivencia entre un 6,4 y un 16 %. Dos estudios en fase II mostraron seguridad y tolerancia. Uno en fase III con 412 pacientes a dosis de hasta 400 mg/día durante 9 meses no mostró beneficio. El deterioro fue un 25 % mayor en el grupo tratado. Este efecto se relaciona con su posible interacción con riluzol, dosis altas o efectos adversos (67, 68).

Agentes antineuroinflamación

Pentoxifilina

Su mecanismo de acción parece estar relacionado con el bloqueo de fosfodiesterasas y del factor necrótico tisular α (TNF- α). Un ensayo en fase III con 400 pacientes durante 12 meses que recibieron 1,2 g/día no aumentó la supervivencia (65).

ONO-2506

Este homólogo enantiomérico del valproato restaura la función astrocítica después de la lesión cerebral mediante la prevención de astrocitosis reactiva, activando los receptores GABA_A astrocíticos y suprimiendo la transferasa de GABA. Además tiene propiedades antiglutamato por inhibición de COX2. Un ensayo en fase II en más de 400 pacientes a dosis de 1,2 g/día ha sido negativo. Un segundo ensayo en pacientes en fase inicial de la enfermedad está pendiente de los resultados (67). Un ensayo en fase II/III con valproato en 173 pacientes no ha mostrado beneficio.

ENSAYOS CLÍNICOS EN DESARROLLO

Factores neurotróficos

Factor 1 de crecimiento similar a la insulina (IGF-1)

El polipéptido IGF-1 promueve la supervivencia de motoneuronas en cultivos, su crecimiento y regeneración axonal y la reinervación muscular, y reduce su apoptosis durante el desarrollo en animales modelo. El IGF-1 enlenteció la velocidad de deterioro funcional en un 26 % en un ensayo en fase III norteamericano con 266 pacientes que recibieron dosis de 0,05 y 0,1 mg/kg/día por vía subcutánea durante 9 meses. En contraste, un ensayo europeo con 183 pacientes y dosis de 0,1 mg/kg/día

durante 9 meses fue negativo (64). Un tercer ensayo en fase III con 330 pacientes está en activo en Estados Unidos para determinar de forma definitiva su eficacia. El IGF-1 es bien tolerado, aunque su gran tamaño puede impedir su penetración en la BHE. No hay estudios sobre su efecto en el ratón SOD1 (67).

IGF1 administrado por vector viral

Virus adenoasociados modificados para contener el gen de IGF1 (*AAV-IGF1*) permiten la administración directa del IGF-1 en motoneuronas. Después de la inyección intramuscular el vector génico es transportado al soma motoneuronal de forma retrógrada. El *AAV-IGF1* prolonga la supervivencia del ratón SOD1 un 30% administrado antes del inicio de la enfermedad (69). No se ha establecido aún la seguridad, dosificación y farmacocinética en humanos, aunque el vector *AAV-factor IX* es seguro en pacientes con hemofilia. Se está iniciando un pequeño ensayo en fase IIa (67).

TRO19622

Esta molécula de bajo peso similar al colesterol es un nuevo compuesto que estimula la supervivencia motoneuronal y la regeneración nerviosa en múltiples paradigmas *in vitro* e *in vivo*. Un ensayo en fase IIa a doble ciego en 36 pacientes durante un mes ha evaluado la tolerancia, la dosis óptima y la seguridad (70).

Agentes antiexcitotoxicidad

Ceftriaxona

Las cefalosporinas han mostrado una fuerte actividad antiexcitotóxica estimulando la expresión del transportador astroglial de glutamato EAAT2 y protegiendo las neuronas en cultivos específicos. La ceftriaxona cruza bien la BHE, y aumentó la supervivencia del ratón SOD1 un 8%. Un ensayo en fase II en 60 pacientes no mostró toxicidad. Un ensayo en fase II/III en 600 pacientes que recibieron dosis de 1 g/día por vía intravenosa está pendiente de los resultados (67).

Memantina

Es un antagonista de los receptores AMPA autorizado como agente neuroprotector en la enfermedad de Alzheimer. Tiene una buena penetración en el SNC y es bien tolerado por los pacientes con Alzheimer. Los estudios en animales SOD1 aún son muy limitados (67). Un ensayo con 60 pacientes y bajo poder estadístico que parece detectar un 50% de beneficio en el deterioro de la escala ALSFRS_r, termina en 2008 en Lisboa, y otro con idéntico protocolo en 80 pacientes se tramita en Madrid.

NAALAD-asa

Este inhibidor de la glutamato carboxipeptidasa 2 (GCP2) puede ser un neuroprotector disminuyendo la producción de glutama-

to e inhibiendo su liberación. La supervivencia en el ratón SOD1 fue prolongada un 15% con otro inhibidor de la GCP2. Esta inhibición es atractiva como diana terapéutica, porque el efecto sólo ocurre durante la estimulación excesiva por glutamato y evita efectos secundarios de los antagonistas del receptor. Aún no hay datos sobre la tolerancia y farmacocinética en humanos (67).

Talampanel

Es un modulador no competitivo de los receptores de glutamato AMPA y está en desarrollo como antiepiléptico. Prolonga la supervivencia del ratón SOD1. Un ensayo en fase II con 60 pacientes durante 9 meses para estudiar su tolerancia mostró un enlentecimiento del deterioro medido por el examen TQNE y la escala ALSFRS, aunque el estudio no tenía poder estadístico suficiente (67). Un ensayo en fase II/III se inicia en Europa y Estados Unidos en 2008 con participación de pacientes del Hospital Carlos III de Madrid.

Agentes antioxidantes

AEOL 10150

Esta manganoporfirina antioxidante catalítica que neutraliza radicales libres ha aumentado la supervivencia del ratón SOD1 en un 200%. Un ensayo en fase I de dosis única escalada por vía subcutánea e intravenosa en 30 pacientes está en desarrollo para determinar la farmacocinética, la dosis óptima y la seguridad de este novedoso compuesto (67).

Coenzima Q10

Este cofactor de la cadena respiratoria mitocondrial de transporte de electrones y potente antioxidante en membranas lipídicas y mitocondriales, lipofílico, cruza bien la BHE y está siendo probado en otras enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Huntington y la de Parkinson. En el ratón SOD1 mejoró la supervivencia en un 4,4% con dosis bajas. En un estudio abierto los pacientes toleraron bien hasta 3 g/día. Un estudio en fase II y dosis de 1 o 2 g/día durante 9 meses está terminándose. Si hay indicios de eficacia se seguirá de uno en fase III (67).

Edavarona

Este compuesto novel tiene efecto neuroprotector en cultivos celulares que parece derivarse de sus propiedades neutralizantes de radicales libres. Un ensayo en fase II/III con 200 pacientes japoneses que recibieron 60 mg por vía intravenosa durante 6 meses está en espera de los resultados.

Pramipexol

Este antioxidante en mitocondrias cruza la BHE. Un ensayo en fase II de futilidad de 6 meses está pendiente de los resultados.

Agentes antiapoptóticos

Fenilbutirato sódico

Este ácido graso aromático de cadena corta regula la expresión de genes antiapoptóticos en el ratón SOD1 mediante su habilidad para inhibir la desacetilasa de histona. Aprobado para el tratamiento de la hiperamonemia, se ha ensayado en la atrofia muscular espinal en un estudio piloto. Aumenta la supervivencia del ratón SOD1 un 21,9%. Su distribución por el SNC se ha determinado por RM espectroscópica. Un ensayo abierto para determinar su seguridad en dosis escaladas en 40 pacientes está terminado. Está en marcha un ensayo en fase II (67).

Scriptaid

Este fármaco fue identificado en un rastreo de pequeñas moléculas que interrumpen *in vitro* la formación de agregados proteicos en cultivo de células COS transfectadas con SOD1-GFP mutado. La seguridad, la dosis óptima y los datos farmacocinéticos en animales y humanos se están investigando (67).

Trehalosa

Este disacárido natural usado en productos congelados secos para prevenir la desnaturación proteica y pequeña molécula chaperona, puede prevenir la formación de agregados SOD1 mutados estabilizando proteínas mutadas. Están en marcha estudios sobre su efecto en el ratón SOD1, su toxicidad en pacientes y su habilidad para cruzar la BHE (67).

Agentes antineuroinflamación

Arimoclomol

Derivativo de la hidroxilamina, conduce la expresión de las proteínas de golpe de calor, un potente mecanismo citoprotector bajo condiciones de estrés agudo. Prolongó la vida del SOD1 en un 22%. Mostró buena tolerancia en un ensayo en fase I con voluntarios. Un ensayo en fase II con dosis variables en pacientes estudia su seguridad, dosis óptima y farmacocinética (67).

Celastrol

Potente antiinflamatorio y antioxidante triterpeno, suprime la producción de TNF α , IL-1 β , y óxido nítrico inducible, e induce la respuesta citoprotectora de las proteínas de golpe de calor. Mejoró la supervivencia del ratón SOD1. Un ensayo en fase IIa para estudiar su farmacocinética, dosis óptima y seguridad está en marcha (67).

Acetato de Glatiramato

Ensayos clínicos previos con inmunosupresores han sido inefectivos, pero la inmunomodulación puede ser más efectiva en la prevención de la apoptosis neuronal. El glatiramato evoca una respuesta neuroprotectora mediada por células T y puede proteger frente a la toxicidad por glutamato. Ratones SOD1 inmunizados a los 60 días que recibieron después dosis orales de copolímero 1 prolongaron su supervivencia un 24,6% y se retrasó el inicio de la enfermedad. Se está realizando en Europa un ensayo en fase II a doble ciego controlado por placebo (67).

Tamoxifeno

Puede ser neuroprotector en esclerosis lateral amiotrófica por su habilidad para inhibir la proteincinasa C, la cual participa en la inflamación de la médula espinal de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. Un ensayo en fase II de 60 pacientes prolongó, al parecer, la supervivencia a dosis de 10, 20, 30 y 40 mg/día, pero el estudio no ha sido publicado. El fármaco penetra la BHE y es generalmente bien tolerado. Sus efectos en el ratón SOD1 no se han estudiado. Si los resultados son aceptados para publicación, seguirá uno en fase III (67).

Talidomida

Este sedativo no barbitúrico retirado del mercado por sus efectos teratogénicos, ha sido reintroducido selectivamente para el tratamiento de la pérdida de peso por cáncer y el síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA). Tiene actividad antiangiogénica e inmunomoduladora. Redujo los niveles del TNF α e incrementó la supervivencia del ratón SOD1. Puede producir una neuropatía periférica, irreversible si no se retira. La lenalidomida es un análogo con la misma eficacia en estudios animales sin los efectos neurotóxicos ni teratogénicos. Un ensayo en fase II abierto con 24 pacientes está terminando y en espera de los resultados (67).

Celecoxib más creatina

Un ensayo en fase II a doble ciego de 6 meses con un diseño secuencial de grupo ha mostrado que el deterioro funcional de la combinación celecoxib más creatina es menor que el del grupo control histórico natural, y éste menor que el de la combinación minociclina más creatina. Un ensayo en fase III está en preparación (71).

Hidroxiurea

Se utiliza para la transición del ciclo celular en la fase G1/S por medio de la inhibición de la reductasa ribonucleótida. En un pequeño ensayo en fase IIa a doble ciego de 6 meses con un tercer brazo con ritonavir para evaluar la seguridad y la tolerancia, el ritonavir fue suspendido y la hidroxiurea pareció enlentecer el deterioro funcional. Un estudio en fase IIb está en preparación (72).

Pioglitazona

Es un agonista del receptor γ activado por proliferador peroxisomal y modulador de neuroinflamación que ha mostrado eficacia en el ratón SOD. Un ensayo en fase II está ahora en marcha.

DILEMAS DE LOS ENSAYOS CLINICOS EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Los cultivos modelo de los mecanismos patogénicos de la enfermedad están identificando muchos compuestos que pueden interferirlos, y bastantes son capaces de reproducir su efecto en el animal transgénico SOD1. Sin embargo, hasta ahora no los han reproducido en los pacientes. La discrepancia puede deberse a diferencias en la farmacocinética de especies, en la dificultad en establecer una dosis equivalente, en la falta de uniformidad de los estudios animales, o en que este modelo animal no pueda predecir el efecto en la esclerosis lateral amiotrófica esporádica humana y se necesiten modelos alternativos. Se han establecido recientemente líneas maestras para tipificar los estudios preclínicos. También se ha avanzado en la metodología de los ensayos en humanos. No hay marcador biológico de la enfermedad, y por ello un factor limitante es la falta de una variable primaria que no requiera un número alto de pacientes en ensayo para ser eficaz. Los más usados hoy día son el deterioro funcional medido por escalas como la ALSFRS_r (73), el deterioro cuantificado de la fuerza isométrica máxima medido por MVIC (74, 75), el deterioro de la capacidad vital forzada y la supervivencia. Todos tienen ventajas e inconvenientes.

Deben realizarse ensayos en fase II con un tamaño de muestra pequeño para conocer la farmacocinética, la dosificación óptima y la tolerancia, y no para descartar por bajo poder estadístico un posible efecto beneficioso moderado. En una enfermedad fatal como la esclerosis lateral amiotrófica algunos autores (65, 76) han argumentado que el uso de controles placebo podría evitarse en algunos ensayos en fase II. Además, muchos pacientes continúan tomando suplementos de vitamina E o creatina, por ejemplo, o fármacos comercializados en estudio, como minociclina o CoQ10, y surgen problemas para controlar tal polifarmacia y evitar afectar al ensayo. El uso de controles históricos naturales se ha explorado con un período introductorio preensayo, con la implicación de que se podrían diseñar ensayos para comparar un grupo de tratamiento activo con una base de datos de pacientes en un estudio observacional de historia natural. Este tipo de estudio no sólo elimina la necesidad de un brazo placebo, sino que reduce el coste del ensayo, permitiendo estudios promocionados por los propios investigadores. La fuerza muscular isométrica, la ALSFRS_r y la capacidad vital forzada decrecen linealmente, y no parecen cambiar en el tiempo ni en diferentes cohortes de esclerosis lateral amiotrófica (77, 78). Esto sugiere que controles de historia natural podrían ser útiles en ensayos exploratorios para

descartar tratamientos no efectivos (65, 76). Los ensayos en fase III siempre deben ser ensayos a doble ciego. Otras formas innovadoras son el uso de diseños de futilidad, como en el ensayo del CoQ10, y el diseño en árbol de navidad, como en los estudios de creatina y valproato. Varios ensayos han usado un proceso de aleatorización 2:1 para aumentar la posibilidad de tratamiento de los pacientes.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

En ausencia de un tratamiento etiopatogénico que cure o frene y cronifique el curso de la enfermedad, la máxima atención debe prestarse al tratamiento sintomático. Este concepto incluye el alivio o mejora de cualquier síntoma tratable, la prevención de complicaciones que agraven la situación, y la instauración de medidas o procedimientos tendentes a mantener la autonomía del paciente y de su calidad de vida el mayor tiempo y la mejor forma posibles. Este tratamiento se inicia en el momento en que hay que dar el diagnóstico y no termina hasta el momento del fallecimiento.

Equipos multidisciplinarios

La asistencia de los diversos síntomas que va a aquejar al paciente a lo largo de toda su enfermedad requiere la intervención de especialistas en diferentes disciplinas. La situación ideal es la formación de un equipo multidisciplinar, integrado y coordinado, que prevenga o aborde los problemas con prontitud, evite desplazamientos y esperas contraproducentes, y facilite la intercomunicación entre los especialistas para una atención integrada. Estos equipos deben estar formados por profesionales que, de forma vocacional, deseen trabajar con pacientes con esclerosis lateral amiotrófica formando equipo. No hay nada más desalentador para un paciente con una enfermedad como la esclerosis lateral amiotrófica que notar que un especialista forzado no tiene interés.

El equipo multidisciplinar debe estar formado por un neurólogo y una enfermera especializados, psicólogo, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional y logopeda, que trabajen estrechamente con los pacientes, junto con la colaboración del trabajador social, neumólogo, gastroenteroscopista, nutricionista, rehabilitador y estomatólogo. El apoyo social de voluntarios de asociaciones y fundaciones de pacientes también será de mucha ayuda para el paciente y su familia. Una atención multidisciplinar bien hecha mejora la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes (79).

Comunicar el diagnóstico

Se ha comentado que el tratamiento se inicia en el momento de comunicar el diagnóstico. Comunicar el diagnóstico de

esclerosis lateral amiotrófica es una de las tareas más delicadas del acto terapéutico. De cómo se hace dependen mucho la forma en que el paciente va a llevar su enfermedad y la relación que establezca con el médico. En un ambiente tranquilo, el médico debe saber cuánto conoce el paciente y cuánto desea saber. Debe prepararle para malas noticias: «He estado revisando todas las pruebas y creo que el problema es serio». Si es posible, debe utilizar el nombre de la enfermedad, informando de que es un proceso de curso progresivo y de pronóstico variable. Debe adecuarse al nivel educativo del paciente para explicarle la enfermedad de forma comprensible sin utilizar jerga médica (34, 80).

No deben hacerse predicciones de muerte a tiempo fijo que nunca sabemos con certeza y sólo son una angustiada cuenta atrás. Nunca se debe mentir, ni es preciso adelantar posibles verdades que el paciente no pregunta o no desea conocer en ese primer momento. El pronóstico es altamente variable: algunos pacientes sobreviven muchos años, lo iremos viendo. Debe informarse de que no hay cura pero sí muchas investigaciones y tratamientos experimentales. Puede utilizarse el quinto nivel de esperanza del Dr. Rowland: «Un día, un brillante científico investigador va a tener suerte y descubrirá la misteriosa biología de la esclerosis lateral amiotrófica y así tendremos tratamientos más efectivos» (81). Lo cual es cierto y cada día más próximo.

El paciente es el que marca el ritmo y profundidad del flujo de información. Si él quiere saber, el médico debe explorar y seguir sus reacciones, siendo atento y empático. Después de las malas noticias, debe presentarle un plan de cuidados y visitas periódicas, y reasegurarle la continuidad de su asistencia a lo largo de su enfermedad. Debe estar abierto al deseo del paciente de una segunda opinión que confirme un diagnóstico así. Walter G. Bradley dice que «la disponibilidad de una segunda opinión ayuda al paciente y sus familiares a sentir que la puerta está siempre abierta y que el pensamiento inicial del médico no está cerrado a otras posibilidades» (82). Ganar esta confianza del paciente es importante, darle a conocer que entendemos que pueda buscar «terapias heterodoxas» y que estamos abiertos a que las comente con nosotros, para comprobar que no le perjudiquen o sean una simple estafa. Debe dársele tiempo a entender y asimilar la información, y las siguientes visitas también son importantes para hablar de su proceso (tabla 34-4).

La cuestión de mantenimiento de vida por medios mecánicos debe hablarse y discutirse abiertamente en el momento oportuno de la fase avanzada (34, 80).

Consejo genético

No es recomendable el análisis genético para SOD1 en casos esporádicos, a menos que tengan el fenotipo D90A. La mutación D90A es la única SOD1 recesiva y se ha encontrado en algunos casos aparentemente esporádicos. El fenotipo D90A es una esclerosis lateral amiotrófica de presentación asimétrica en extremidades inferiores, lentamente ascendente, que tarda 4 años en

TABLA 34-4. **Diez preceptos para comunicar el diagnóstico de esclerosis lateral amiotrófica**

1. Emplear el tiempo necesario sin prisas
2. El paciente no debe estar solo
3. El ambiente debe ser tranquilo y confortable
4. Averiguar primero qué es lo que el paciente conoce ya
5. Preparar al paciente sobre la inminencia de malas noticias
6. Ser atento y esperanzador
7. Tratar de ser empático, escuchar al paciente
8. Explicarle el concepto de un equipo de cuidados multidisciplinar
9. Presentarle un plan de cuidados y de seguimiento periódicos
10. Estar abierto a una segunda opinión y a asesorarle siempre

aparecer en las extremidades superiores. El test genético presintomático sólo debe hacerse en familiares adultos de primer grado de pacientes con mutación SOD1 conocida o en esporádicos con fenotipo de la mutación D90A. Antes del test el sujeto debe firmar un consentimiento adecuadamente informado (34).

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Los síntomas atribuibles a la esclerosis lateral amiotrófica que intentaremos paliar son: debilidad y atrofia, discapacidad funcional, espasticidad, calambres y fasciculaciones, labilidad emocional, disartria, disfagia, disnea e insuficiencia ventilatoria. Síntomas indirectos, que deben tratarse son: alteraciones del sueño y emocionales, fatiga, sialorrea, secreciones mucosas espesas, edemas de piernas, estreñimiento y dolor.

Debilidad y atrofia

El paciente debe seguir un plan personalizado de ejercicios físicos activos que va a seguir a lo largo de casi toda su enfermedad desde inmediatamente después del diagnóstico. El programa debe adecuarse periódicamente a su estado físico general y al de sus extremidades afectadas en particular. No podemos revertir el proceso degenerativo pero sí tratar de mantener el tono, los músculos, sus funciones motoras y su estado físico en general en la mejor situación posible en cada fase de su enfermedad. Un plan de fisioterapia debe incluir tres tipos de ejercicios, a combinar:

- Ejercicios de flexibilidad: estiramientos y recorrido articular completo.
- Ejercicios de reforzamiento de tono y fuerza musculares.
- Ejercicios aeróbicos.

Los ejercicios de flexibilidad, estiramientos y recorrido articular completo previenen contracturas dolorosas, disminuyen la espasticidad, cortan los espasmos musculares dolorosos y evitan capsulitis articulares adhesivas dolorosas (83, 84).

Un programa de reforzamiento muscular tiene dos objetivos: El primero es «poner en forma» el sistema neuromuscular de una persona generalmente sedentaria, para que su sistema se defienda mejor contra el proceso degenerativo. Es muy probable que la activación del complejo neuromuscular ponga en funcionamiento factores neurotróficos y miotróficos de intercambio y mantenimiento natural del sistema. El segundo objetivo es maximizar la fuerza de los músculos poco o no afectados en un intento de retrasar el momento en que sus funciones no sean posibles.

Ejercicios de repetición frente a una resistencia moderada aumentan la capacidad de carga original del músculo y mantienen su función mayor tiempo, ya que la pérdida parte de una fuerza inicial mayor. Las sesiones, en manos de un buen fisioterapeuta, no deben agotar al paciente, que debe recuperarse en 30 minutos. Pueden realizarse a días alternos, para dar tiempo a la recuperación muscular, o alternando extremidades superiores, inferiores y la musculatura respiratoria y bulbar. Si el desplazamiento es agotador deben programarse ejercicios en el domicilio (83, 84).

Por último, un plan de ejercicios aeróbicos ayuda a mejorar la situación cardiorrespiratoria. En caso de paresias ya importantes, la fisioterapia pasiva debe mantener el recorrido articular y evitar el bloqueo articular, en especial de hombros (83,84).

Discapacidad funcional

Aquí es fundamental el papel del terapeuta ocupacional especializado. Su trabajo es mejorar el entorno físico del paciente y su habilidad para llevar a cabo las actividades de la vida diaria: discute con el paciente la modificación de actividades, las adaptaciones de los entornos domiciliario y laboral, la conservación de la energía y la simplificación de trabajo; evalúa y asesora en la adaptación de las ayudas técnicas para la movilidad y el control del entorno hoy posibles, algunas muy sofisticadas; trabaja junto al fisioterapeuta para evaluar las funciones de las extremidades, y por su contacto diario y por su trabajo es de gran ayuda para el paciente. En el medio sanitario español este trabajo a veces es cubierto en parte por un médico rehabilitador (83, 85).

Espasticidad y espasmos musculares

Se combaten con ejercicios de fisioterapia pasiva de flexibilidad, estiramientos suaves y recorrido articular. Los ejercicios bajo el agua alivian la sensación de rigidez. Conviene evaluar en cada caso los resultados en agua a 32-34 °C y en crioterapia. Siempre que sea posible debe mantenerse la actividad física, sin llegar a los espasmos. Es útil el, baclofeno, en dosis semanales crecientes de 5-10 mg hasta alcanzar la dosis óptima, variable en cada paciente y momento, alrededor de los 40-120 mg/día; pueden ser necesarias dosis mayores. Si se obtiene una me-

oría de la espasticidad muy rápida, el paciente puede sentirse más inestable inicialmente. De forma alternativa se puede administrar, tizanidina, en dosis de 6-24 mg/día, o tetrazepam, 100-200 mg/día (34, 80, 83-85).

Calambres y fasciculaciones

Se combaten con los ejercicios de flexibilidad ya descritos e hidroterapia. Si los calambres son dolorosos o persistentes, se puede administrar sulfato de quinina 200 mg cada 12-24 horas, previo control cardiológico. Magnesio, carbamazepina, fenitoína y gabapentina son alternativas. Las fasciculaciones no tienen tratamiento farmacológico específico, por lo que conviene rebajar la carga emocional que puede añadirse el paciente al sentirlas (34, 80, 85).

Labilidad emocional

La risa o el llanto inmotivados e incontrolados pueden llegar a ser muy perturbadores tanto para la relación social del paciente y familia como para su mismo estado de ánimo, y es entonces cuando debe tratarse. Conviene informarles de que no es una alteración emocional sino un signo de la lesión motoneuronal. Responden bien a pequeñas dosis de amitriptilina, 10-50 mg/día por la noche, y alternativamente se administrarán inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) como fluvoxamina o citalopram, si bien deben valorarse los posibles efectos secundarios de cada uno por si ayudan o dificultan el tratamiento de otros problemas. También ha mostrado eficacia una combinación de 30 mg de dextrometorfano y 30 mg de sulfato de quinidina, aunque con efectos secundarios (34, 80).

Disartria

Inicialmente una dificultad sólo para articular una consonante acaba en anartria. Los pacientes valoran el habla como la función más valiosa que perder. El logopeda o terapeuta del lenguaje debe intervenir desde el primer síntoma para enseñar a hacer el mejor uso posible de las capacidades musculares bucofaringeas, tanto para el habla como para la deglución, en cada momento de la enfermedad. El logopeda asesorará, educará y entrenará al paciente y al cuidador sobre las diferentes ayudas técnicas, como sintetizadores de voz y otras hoy día muy sofisticadas, que permiten mantener la comunicación a pacientes anártricos y tetrapléjicos (34, 86, 87).

Disfagia

El logopeda y el nutricionista asesorarán inicialmente en sencillos cambios en los hábitos de comida y en la dieta, como aumentar la concentración, no mezclar alimentos con diferen-

te consistencia, evitar sabores fuertes, deglución en flexión cervical, maniobra de Heimlich en caso de broncoaspiración, etc., todo ello encaminado a mantener el peso y a prevenir broncoaspiraciones, que aunque sean mínimas producen focos infecciosos y flemas (88). Cuando la ingesta es difícil y agotadora conviene hacer una gastrostomía endoscópica percutánea (89); el momento adecuado para ello es cuando el paciente comienza a toser al comer, indicativo de pequeñas broncoaspiraciones, o cuando la pérdida de peso supera el 10 % (34).

Conviene haber hablado de la técnica con suficiente anterioridad, incluso hace meses, cuando se está agravando la disfagia, presentándola no como un retroceso —así lo ve el paciente— sino como una ayuda para evitar males mayores y seguir adelante. Si la capacidad vital forzada es inferior al 50 %, debe instaurarse previamente la ventilación no invasora para evitar el riesgo de insuficiencia respiratoria aguda. Una alternativa a la técnica gastroendoscópica es la radiológica, y en último caso la quirúrgica. La gastrostomía percutánea es una intervención sencilla y agradecida que, realizada en el momento preciso, mejora el estado nutricional y la calidad de vida del paciente (34).

Pérdida de peso

Debe medirse periódicamente el peso y valorar si hay pérdida debida a atrofia grave o a deficiente ingesta nutricional por disfagia o depresión, y buscar paliarla con medidas específicas en cada caso. El endocrinólogo o el nutricionista deben valorar su estado nutricional con periodicidad. Pueden añadirse a la dieta suplementos hiperproteicos e hipercalóricos, vitaminas y minerales, para equilibrarla si la disfagia o la depresión le hacen evitar los alimentos. Un mal estado nutricional, además de disminuir la energía y fuerza objetivas del paciente, le hace sentirse peor físicamente (34, 88).

Sialorrea

Producida por la disfagia para la propia saliva, inicialmente puede aliviarse con amitriptilina, 10-100 mg/día por la noche, que también ayuda a la labilidad emocional y al sueño, aunque puede agravar la sequedad de las secreciones bronquiales y el estreñimiento. Alternativamente puede administrarse clomipramina 75 mg/día por la noche o probarse el efecto secundario de algunos IRS como la sertralina, 50 mg/día. Si la sialorrea se espesa y molesta, puede aumentarse hidratación y administrarse propranolol. Alternativamente para la sialorrea pueden probarse parches de hioscina, gotas de atropina o benztropina, o glicopirrolato (34, 80). Si el tratamiento farmacológico es insuficiente, pueden aplicarse inyecciones de toxina botulínica (90) o irradiación de las glándulas salivales (34). La sialorrea acaba siendo un caldo de cultivo, que combinado con la dificultad para abrir la boca para su higiene produce frecuentes infecciones bacterianas o fúngicas de la cavidad y dientes. Con-

viene que el paciente bulbar sea visto periódicamente por un estomatólogo.

Dolor

Es un síntoma más frecuente de lo que se cree. En fases terminales puede afectar hasta a una mayoría de los pacientes (91). De tipo musculoesquelético, se debe a la atrofia, persistencia postural, el tono alterado periarticular, las contracturas musculares y las deformidades y rigideces articulares; un buen programa de fisioterapia ayuda a evitar muchos de estos síntomas. En el caso del hombro congelado el dolor puede ser muy intenso, siendo mejor prevenirlo con movimientos pasivos de recorrido articular. Los dolores pueden tratarse con paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos (80, 83). El dolor por presión cutánea por inmovilidad debe tratarse con cuidados de enfermería y tramadol y si es intenso, con morfina oral (34, 91).

Fatiga

Debe tratarse de saber si la causa es física, por debilidad, dolor o malestar físico, insuficiencia respiratoria, trastornos del sueño, efecto secundario de fármacos, o es más bien mental, por cansancio de la situación, ansiedad o depresión. A veces es el proceso inicial de adecuación al ejercicio terapéutico de una persona sedentaria. Cada causa tiene su propio tratamiento. Pueden ayudar medidas de conservación de la energía y ayudas técnicas, y puede probarse el efecto de fármacos como modafinilo, amantadina, bupropión o piridostigmina, considerando sus posibles efectos secundarios. Si la fatiga es de causa mental, deben evaluarse las actividades de la vida diaria, la psicoterapia y los antidepresivos IRS.

Estreñimiento

Es un síntoma clínico menor pero muy frecuente por la inmovilidad, inadecuada nutrición e ingesta de líquidos, y efecto secundario de fármacos. Debe tenerse en cuenta porque es muy molesto para el paciente y tratarse adecuadamente aumentando la ingesta de fibra y líquidos (p. ej., purés de verduras ricas en fibra en pacientes disfágicos, salvado, ciruelas y frutas ácidas en ayunas, o uso de los laxantes apropiados en cada caso y enemas).

Edemas de piernas

Están producidos por la escasa movilidad. Pueden aliviarse los ejercicios diarios pasivos de flexibilidad, estiramiento y recorrido articular, ejercicios activos como pedalear sentado un aparato de pedales sobre una base estable, elevación de piernas

en extensión, medias elásticas, masajes de drenaje o medias de presión controlable, pueden aliviarlos. La misma terapia es preventiva de trombosis venosas.

Alteraciones del sueño

Son frecuentes y de causa diversa. Pueden deberse a dificultad para conciliar el sueño con despertar fácil por preocupaciones relacionadas o no con la enfermedad, y deben tratarse con ayuda psicológica. Pueden ser despertares producidos por los intentos fallidos de movilizarse en la cama que requieran adaptaciones de cama o colchón. En ambos casos se obtienen buenas respuestas con la amitriptilina, 10-25 mg/día por la noche, sola o en combinación con un ansiolítico. El insomnio por una depresión encubierta puede aliviarse con psicoterapia y mirtazapina, 15 mg/día por la noche, cuyo efecto sedativo se aprovecha. Si no hay una buena respuesta, debe considerarse el uso no continuo de hipnóticos como zolpidem (10 mg/día) o la difenhidramina, 50-100 mg/día (34, 80).

Alteraciones emocionales y depresión

Muchos pacientes sufren una depresión reactiva después del diagnóstico y necesitan apoyo psicológico. Muchos pasarán por alguno o todos los estados emocionales que puede producir la vivencia de una enfermedad incurable (negación, rabia, negociación, depresión y aceptación), y es trabajo de todo el equipo hacer que el paciente llegue a la fase de aceptación lo más rápida y menos dolorosamente posible. Las tormentas emocionales por las discapacidades progresivas deberán preverse y prevenirse en lo posible. Síntomas depresivos son descritos por muchos pacientes, pero la depresión profunda es infrecuente (menos del 10%). El apoyo psicológico debe estar disponible a lo largo de toda la enfermedad; si se requiere, deben usarse antidepressivos IRS, mirtazapina, venlafaxina o tricíclicos a las dosis precisas. Las alteraciones emocionales también son frecuentes en el cuidador, y deben atenderse, ya que influyen en el estado de bienestar del paciente (34, 80, 91, 92).

Secreciones bronquiales

Producidas por poca ingesta líquida, pequeñas infecciones y poca presión espiratoria, son difíciles de tratar. Aumentar la ingesta de líquidos, eliminar los productos lácteos y aumentar la hidratación ambiental con humidificadores ayudan a fluidificarlas y facilitan su expectoración. Puede probarse el efecto de dosis variables de *N*-acetilcisteína, 600-1.800 mg/día, y guaifenesina 1,8-2,0 g/día (34), así como fisioterapia respiratoria y enseñanza de maniobras de ayuda manual para toser y maniobras de expulsión de flemas matinales mediante percusión torácica en supino lateral, de bases a ápices pulmonares. Debe

utilizarse un aparato de tos mecánicamente asistida, insuflador-exuflador, particularmente en casos de infección respiratoria aguda (93). El neumólogo puede ayudar prescribiendo nebulizadores con combinaciones de fármacos como antagonista β , anticolinérgico broncodilatador, mucolítico o furose-mida (34, 94).

Disnea

La disnea es un síntoma que el médico debe detectar precozmente observando las pausas del paciente al hablar o al moverse. Asusta mucho al paciente, que añade ansiedad a su cuadro y lo agrava. Rebajar esta ansiedad informándole de que no necesita mucho esfuerzo para oxigenar bien le ayudará, así como enseñarle a hacer pausas al hablar, recuperando fuerzas como probablemente ya hace con las extremidades. En caso de crisis de ansiedad o de disnea se administrará lorazepam (0,5-2,0 mg por vía sublingual). Si la disnea dura más de 30 minutos, debe considerarse la morfina (2,5 mg/día por vía oral o subcutánea). Si se requiere, para el control nocturno de los síntomas, puede añadirse midazolam (2,5-5,0 mg/día) (34, 91, 94).

En la disnea crónica la angustiada sensación de falta de aire se trata mejor con morfina, empezando por 2,5 mg por vía oral o 1-2 mg por vía subcutánea cada 4-6 horas. Debe observarse la respuesta, y ajustarse la dosis para obtener el efecto clínico deseado (34, 91, 94). Es muy improbable pequeñas modificaciones que de la dosis de morfina siguiendo su efecto clínico provoquen una depresión respiratoria crítica (95).

Insuficiencia ventilatoria

Los síntomas o signos de insuficiencia respiratoria (tabla 34-5) o de hipooxigenación nocturna como sueño alterado, cefalea matinal y somnolencia diurna, o caída de la capacidad vital forzada, requieren la derivación al neumólogo para la evaluación de la instauración de asistencia ventilatoria mecánica no invasora (AVMNI) con un aparato de presión positiva intermitente, tipo BiPAP (34, 94). Criterios específicos propuestos para su instauración se describen en la tabla 34-6 (34). Los síntomas de insuficiencia respiratoria o de hipooxigena-

TABLA 34-5. **Síntomas y signos de insuficiencia respiratoria en la esclerosis lateral amiotrófica (34)**

<p>Síntomas: disnea al hablar o con esfuerzos, ortopnea, despertares nocturnos, somnolencia diurna, fatiga, dificultad para arrancar flemas, cefalea matinal, nocturia, depresión, anorexia, fallos de concentración y memoria</p> <p>Signos: Taquipnea, uso de músculos respiratorios auxiliares, movimiento de abdomen paradójico, movimiento torácico disminuido, tos débil, sudoración, taquicardia, pérdida de peso, confusión, alucinaciones, mareo, síncope, sequedad de boca</p>
--

TABLA 34-6. Criterios para instaurar asistencia ventilatoria no invasora (34)

1. Uno o más síntomas relacionados con debilidad de los músculos respiratorios: disnea, ortopnea, sueño alterado no debido al dolor, cefalea matinal, concentración pobre, anorexia, excesiva somnolencia diurna (ESS mayor de 9), y
2. Signos de debilidad de los músculos respiratorios: CVF inferior al 80% o PNI menor de 40 cm H₂O, y
3. Evidencia de desaturación significativa en oximetría nocturna o pCO₂ matinal superior a 6,5 Kpa

CVF: capacidad vital forzada; ESS: Escala de Epworth ; PNI: presión nasal inspiratoria

ción nocturna pueden aparecer meses o años antes de la insuficiencia respiratoria terminal, y afectan significativamente a la calidad de vida del paciente. Inicialmente 4 horas con BiPAP por la noche pueden ser suficientes para normalizar la oximetría nocturna; luego las sensaciones del paciente o los datos de oximetría determinarán su uso más frecuente. La oxigenoterapia sola debe evitarse pues puede aumentar la retención de carbónico y, por encima de 2 l/min, inhibir el estímulo inspiratorio.

La AVMNI reduce los síntomas de hipoventilación, mejora la calidad de vida y prolonga la supervivencia (35, 94, 96). Antes de aplicarla, el médico debe hablar y tranquilizar al paciente para facilitar su adaptación y planificar el proceso. El paciente debe conocer la naturaleza temporal del uso del BiPAP, y saber que si pidiera su discontinuación el doctor tiene el deber legal y ético de atender su petición y de prescribir fármacos para aliviar la disnea, y asegurar en su momento una muerte serena (97, 98). Una vez el paciente tenga disnea continua o una capacidad vital menor del 50%, el médico debe buscar el mejor momento para hablar con el paciente y su cuidador sobre la situación de insuficiencia ventilatoria terminal y sobre las medidas que desean sean tomadas en esos momentos, incluyendo la información sobre beneficios e inconvenientes de la ventilación invasora con traqueostomía (94, 96) y sobre medidas paliativas no agresivas (34).

En situación de insuficiencia respiratoria manifiesta, la mayor preocupación del paciente y de su familia ya no es la enfermedad, sino el miedo a un proceso final desconocido, a la muerte por sofoco, asfixia consciente o atragantamiento. Este miedo es muy aliviado cuando se les explica el mecanismo de la hipercapnia terminal y el fallecimiento pacífico nocturno o el espontáneo diurno, «como un pajarito». En un estudio retrospectivo de 171 pacientes, más del 90% murieron serenamente durante el sueño y ninguno falleció por atragantamiento (91). Es importante asesorar al paciente para evitar infecciones respiratorias de vías bajas que precipiten el proceso terminal en peores condiciones. El paciente y su cuidador deben vacunarse contra el neumococo y anualmente contra la gripe, y en caso de síntomas de infección, aunque parezca viral, aconsejar el uso de antibióticos para evitar la sobreinfección bacteriana (94, 96).

Apoyo social

La atención social es a menudo olvidada o ignorada y, sin embargo, la participación del trabajador social en el equipo asistencial facilita a los afectados la información y ayuda necesarias para la obtención de la asistencia social disponible, aunque ésta sea frecuentemente escasa. El trabajador social informa y orienta sobre la tramitación de la documentación social y la obtención de prestaciones económicas.

PROCESO TERMINAL

La posibilidad de esta situación debe hablarse con el paciente y su cuidador muchos meses antes de que llegue para que ambos tengan tiempo de meditar y decidir cómo desean que se lleve el proceso terminal. La decisión sobre asistencia ventilatoria invasora, con traqueostomía, ya estará hecha. En general, en nuestro entorno, al conocer que es irreversible, que requiere atención sanitaria las 24 horas y que puede conducir a un síndrome de cautiverio y posible muerte en una unidad de cuidados intensivos, la mayoría la rechaza. Sin embargo, en otras culturas, como la japonesa, es muy aceptada. La decisión del paciente debe registrarse en un documento oficial (34, 97), que puede y debe revisarse periódicamente porque las decisiones del paciente sobre tratamientos de mantenimiento artificial de vida pueden cambiar con el tiempo y el médico debe asegurarse de conocer cualquier cambio de decisión (99). En algunas comunidades autónomas ya existe el registro informatizado de últimas voluntades, pudiendo los médicos acceder a él por Internet cuando lo precisen.

Sin ventilación mecánica el aumento de la hipercapnia conduce a los pacientes progresivamente al coma y a la muerte. Si hubiera sueño agitado, angustia o disnea deben tratarse con morfina, empezando por 2,5-5,0 mg por vía oral o 1-2 mg por vía subcutánea o intravenosa cada 4-6 horas, observando la respuesta e incrementando las dosis hasta obtener un control satisfactorio de los síntomas. Se aplicará oxigenoterapia sólo si hay hipoxia sintomática y a menos de 2 l/min. Si se sospecha ansiedad, se puede añadir lorazepam 1,0-2,5 mg por vía sublingual, o midazolam 1-2 mg por vía oral o subcutánea, incrementando las dosis hasta obtener el control sintomático. Si hubiera agitación y confusión terminales, con abundante secreción bronquial, puede utilizarse clorpromazina, 12,5 mg cada 4-12 horas por vía oral, rectal o intravenosa (34, 91, 94, 96) sin virtualmente riesgo de acortar la vida con estas medidas (95). Otros consideran que el proceso natural de vida ya está alterado con el uso de la ventilación mecánica, y que debe consultarse con el paciente y su familia la decisión sobre el uso continuado de morfina (100).

Aunque los actos suicidas son bastante raros en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (91), muchos pacientes

muestran interés en el suicidio asistido por el médico (101), y en los Países Bajos hasta un 20 % de afectados han muerto por eutanasia activa (102). Un buen entorno familiar, una asistencia en la que el paciente se sienta atendido y cuidado por un equipo, el apoyo psicológico continuado, y si es religioso la ayuda espiritual, pueden prevenir estas situaciones tratando de infundir algo de esperanza o de buscar un sentido a su vida.

TRATAMIENTO CON CÉLULAS TRONCALES

El potencial terapéutico restaurador de las células troncales o madre es enorme, pero la forma o formas en que pueden llegar a desarrollar esta acción todavía están por aclararse. También deben identificarse los mecanismos de transdiferenciación básica, de su acceso al lugar donde se precisan, de su supervivencia prolongada y de su funcionalidad específica esperada. Hasta ahora no hay trabajos suficientes en animales que respondan a estas cuestiones. También necesitan aclararse procesos que pueden ser importantes en el mecanismo restaurador, como son la proliferación y transdiferenciación de células troncales endógenas, la fusión celular y la liberación de factores neurotróficos, o quizá de su administración inicial para asegurar la supervivencia de las células (103). Se inyectaron células troncales mesenquimales autólogas de médula ósea en la médula espinal de 7 pacientes con esclerosis lateral amiotrófica, y aunque no se produjeron efectos adversos mayores, no hubo evidencia de eficacia (104). El estudio fue visto ampliamente como muy prematuro y éticamente cuestionable (105). Recientemente una clínica de Pekín, entre otras, sin Comité de Ética ha estado inyectando supuestamente células del bulbo olfatorio de fetos en la corona radiada de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. No había un protocolo serio de evaluación o seguimiento. Pacientes evaluados previa y posteriormente en los Países Bajos y Estados Unidos no mostraron ningún beneficio y, en algunos, se presentaron efectos adversos graves, incluso la muerte (106, 107). La clínica ha sido cerrada por el gobierno chino mientras que otras han abierto, incluso en países desarrollados. El tratamiento con células troncales llegará a ser una realidad en las enfermedades neurodegenerativas, y en este caso en esclerosis lateral amiotrófica, pero hoy aún no podemos considerarlo un tratamiento experimental.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Se considera que el fallo terapéutico de los factores neurotróficos hasta ahora ensayados, y quizás el de alguna otra sustancia, puede deberse también a su dificultad en alcanzar el objetivo: la motoneurona. Para acercarlos a ella se están propo-

niendo diferentes alternativas, como vectores virales (64). En el ratón transgénico SOD1 se han utilizado adenovirus neurotrópos asociados a IGF1 inyectados en el músculo, y el tratamiento prolongó su supervivencia sin efectos adversos significativos (69). Un vector lentiviral asociado al factor de crecimiento endotelial vascular, inyectado en el músculo y transportado retrógradamente por el axón, retrasó el inicio de la enfermedad e incrementó la supervivencia de ratones SOD1 hasta un 30 %, siendo bien tolerado (108). El mismo factor de crecimiento endotelial vascular inyectado por vía intratecal en ratas SOD1 también retrasó el inicio de la enfermedad y prolongó su supervivencia (109). Vectores virales pueden emplearse también para conseguir transferencia génica encaminada a silenciar el gen mutante, interferir con el ARN o reemplazar el gen defectivo (64). Tales intervenciones ya están en camino en animales modelo (110).

Hoy existe un gran interés por detectar marcadores biológicos que sirvan tanto para el diagnóstico como para la medición de la progresión de la enfermedad: en el primer caso facilitarán el proceso diagnóstico, permitiendo la iniciación precoz de tratamientos como el riluzol, y en el segundo su utilidad vendrá dada por su uso en ensayos clínicos, permitiendo ensayos con un menor número de pacientes o tiempos de seguimiento más cortos (111). Análisis metabolómicos encaminados a identificar metabolitos en plasma (112, 113) y LCR (114) ya están en marcha.

El conocimiento de la patogenia avanzará mucho con el esclarecimiento de las funciones intracelulares normales y patológicas de la proteína TDP43, presente en las inclusiones ubiquitinadas de esclerosis lateral amiotrófica y demencia frontotemporal y ya iniciado (16, 36, 115).

Hasta la fecha sólo el riluzol ha mostrado prolongar la supervivencia de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica, y de forma modesta. Sin embargo, han surgido modelos animales y celulares de degeneración motoneuronal que se utilizan para evaluar nuevas estrategias terapéuticas potenciales. Las nuevas tecnologías, como el perfilamiento de la expresión genética utilizando plataformas de *microarray*, el análisis del repertorio de proteínas celulares usando técnicas de proteómica, y la habilidad para microdisecar motoneuronas de tejidos complejos usando láser de captura, van a clarificar nuestro conocimiento de los mecanismos de la enfermedad en los próximos años. Prioridades en investigación son la búsqueda de otros genes asociados con esclerosis lateral amiotrófica familiar, y de sus funciones, y la de factores genéticos y ambientales que predisponen a la forma esporádica. Además, las investigaciones sobre la bioquímica y fisiología específicas de la motoneurona y de las vías alteradas durante la degeneración motoneuronal conducirán al desarrollo de terapias neuroprotectores más efectivas. La futura terapia incluirá probablemente un cóctel de compuestos neuroprotectores, a semejanza de las combinaciones de quimioterápicos en enfermedades malignas, que interferirán simultánea o alternativamente con varias vías moleculares que conducen a la lesión y muerte de la motoneurona.

BIBLIOGRAFIA

1. Gutiérrez-Rivas E. Historia y terminología. En: Mora Pardina JS, ed. Esclerosis lateral amiotrófica: una enfermedad tratable. Barcelona: Prous Science, 1999; 3-11.
2. Pardo J, Noya M. Clínica. En: Mora Pardina JS, ed. Esclerosis lateral amiotrófica: una enfermedad tratable. Barcelona: Prous Science, 1999; 81-94.
3. Abrahams S, Leigh PN, Goldstein LH. Cognitive change in ALS: a prospective study. *Neurology* 2005; 64: 1222-1226.
4. Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. The overlap amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology* 2002; 59: 1077-1079.
5. Salazar JA, Bautista J. Formas Evolutivas. En: Mora Pardina JS, ed. Esclerosis lateral amiotrófica: una enfermedad tratable. Barcelona: Prous Science, 1999; 95-108.
6. Magnus T, Beck M, Giess R, Puls I, Naumann M, Toyka KV. Disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: predictors of survival. *Muscle Nerve* 2002; 25: 709-714.
7. Turner MR, Bakker M, Sham P y cols. Prognostic modeling of therapeutic interventions in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2002; 3: 15-21.
8. Del Aguila MA, Longstreth WT, McGuire V y cols. Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis. A population-based study. *Neurology* 2003; 60: 813-819.
9. Larrodé-Pellicer P. Factores pronósticos y supervivencia en la enfermedad de motoneurona. *Neurología* 2007; 22: 362-367.
10. Ince PG, Evans J, Knoop M y cols. Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variants of ALS. *Neurology* 2003; 60: 1252-1258.
11. Kaufmann P, Pullman SL, Shunga DC y cols. Objective tests for upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2004; 62: 1753-1757.
12. Czaplinski A, Steck AJ, Andersen PM, Weber M. Flail arm syndrome: a clinical variant of amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2004; 11: 567-568.
13. Gordon PH, Cheng B, Katz IB y cols. The natural history of primary lateral sclerosis. *Neurology* 2006; 66: 647-653.
14. Strong MJ, Gordon PH. Primary lateral sclerosis, hereditary spastic paraplegia and amyotrophic lateral sclerosis: discrete entities or spectrum? *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2005; 6: 8-16.
15. Gourie-Devi M, Nalini A. Long term follow up of 44 patients with brachial monomelic amyotrophy. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 215-220.
16. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK y cols. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006; 314: 130-133.
17. Strong MJ, Kesavapany S, Pant HC. The pathobiology of amyotrophic lateral sclerosis: a proteinopathy? *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64: 649-664.
18. Andersen PM. Amyotrophic lateral sclerosis associated with mutations in the CuZn superoxide dismutase gene. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006; 6: 37-46.
19. Gros-Louis F, Gaspar C, Rouleau GA. Genetics of familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1762: 956-972.
20. Chevalier-Larsen E, Holzbaur EL. Axonal transport and neurodegenerative disease. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1762: 1094-1108.
21. Martínez JA, Pascual J. Diagnóstico Diferencial I y II. En: Mora Pardina JS, ed. Esclerosis lateral amiotrófica: una enfermedad tratable. Barcelona: Prous Science, 1999; 121-155.
22. Sperfeld AD, Karitzky J, Brummer D y cols. X-linked bulbospinal neuronopathy: Kennedy disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 1921-1926.
23. Ince PG, Codd GA. Return of the cycad hypothesis: does the amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism dementia complex (ALS/PDC) of Guam have new implications for global health? *Neuropathol Appl Neurobiol* 2005; 31: 345-353.
24. Rudnicki SA, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes of the spinal cord, nerve and muscle. *Muscle Nerve* 2000; 23: 1800-1818.
25. Ogawa M, Nishie M, Kurahashi K y cols. Anti-Hu associated paraneoplastic sensory neuronopathy with motor neuron involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1051-1053.
26. Nobile-Orazio E, Cappellari A, Priori A. Multifocal motor neuropathy: current concepts and controversies. *Muscle Nerve* 2005; 31: 663-680.
27. Pujol A, Ferrer I, Camps C y cols. Functional overlap between ABCD1 (ALD1) and ABCD2 (ALD2) transporters: a therapeutic target for X-adrenoleukodystrophy. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 2997-3006.
28. Drory VE, Birnbaum M, Peleg L y cols. Hexosaminidase A deficiency is an uncommon cause of a syndrome mimicking amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2003; 28: 109-112.
29. Sindern E, Ziemssen F, Ziemssen T y cols. Adult polyglucosan body disease: a post-mortem study. *Neurology* 2003; 61: 263-265.
30. Goizer C, Catargi B, Tison F y cols. Progressive bulbospinal amyotrophy in triple A syndrome with AAAS mutation. *Neurology* 2002; 58: 962-965.
31. Trojan DA, Cashman NR. Post-poliomyelitis syndrome. *Muscle Nerve* 2005; 31: 6-19.
32. Traynor BJ, Codd MB, Corr N y cols. Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes. A population-based study. *Arch Neurol* 2000; 57: 109-113.
33. Araujo A, Hall WW. Human t-lymphotropic virus type II and neurological disease. *Ann Neurol* 2004; 56: 10-19.
34. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R y cols. Good practice in the management of amyotrophic lateral sclerosis: clinical guidelines. An evidence-based review with good practice points. EALSC Working Group. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2007; 8: 195-213.
35. Ferrer I. Neuropatología. En: Mora Pardina JS, ed. Esclerosis lateral amiotrófica: una enfermedad tratable. Barcelona: Prous Science, 1999; 191-205.
36. Mackenzie IR, Bigio EH, Ince PG y cols. Pathological TDP-43 distinguishes sporadic amyotrophic lateral sclerosis from amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 mutations. *Ann Neurol* 2007; 61: 427-434.
37. Piemonte and Valle d'Aosta Register for ALS (PARALS). Incidence of ALS in Italy. Evidence for a uniform frequency in Western countries. *Neurology* 2001; 56: 239-244.
38. Armon C. Environmental risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 2001; 2-69.
39. Chio A, Benzi G, Dossena M, Mutani R, Mora G. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain* 2005; 128: 472-476.
40. Qureshi MM, Hayden D, Urbidelli L y cols. Analysis of factors that modify susceptibility and rate of progression in amyotro-

- phic lateral sclerosis (ALS). *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2006; 7: 173-182.
41. Shaw CE, Al-Chalabi A. Susceptibility genes in sporadic ALS: separating the wheat from the chaff by international collaboration. *Neurology* 2006; 67: 738-739.
 42. Brooks BR por la World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases, Subcommittee on Motor Neuron Disease, y El Escorial Clinical Limits of ALS Workshop contributors. The El Escorial Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neurol Sci* 1994; 124 (Suppl): 96-107.
 43. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL por la World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 293-299.
 44. Baek WS, Desai NP. ALS: pitfalls in the diagnosis. *Pract Neurol* 2007; 7: 74-81.
 45. Montero J, Fernández JM. Diagnóstico electrofisiológico. En: Mora Pardina JS, ed. *Esclerosis lateral amiotrófica: una enfermedad tratable*. Barcelona: Prous Science, 1999; 157-175.
 46. Chad DA. Electrodiagnostic approach to the patient with suspected motor neuron disease. *Neurol Clin North Am* 2002; 20: 527-555.
 47. Kalra S, Arnold D. Neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2003; 4: 243-248.
 48. Aoki S, Iwata NK, Masutani Y y cols. Quantitative evaluation of the pyramidal tract segmented by diffusion tensor tractography: feasibility study in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Radial Med* 2005; 23: 195-199.
 49. Mills KR. The natural history of central motor abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2003; 126: 2558-2566.
 50. Brujin LI, Miller TM, Cleveland DW. Unrevealing the mechanisms involved in motor neuron degeneration in ALS. *Annu Rev Neurosci* 2004; 27: 723-749.
 51. Shaw PJ. Molecular and cellular pathways of degeneration in motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1046-1057.
 52. von Lewinski F, Keller BU. Ca²⁺, mitochondria and selective motoneuron vulnerability: implications for ALS. *Trends Neurosci* 2005; 28: 459-500.
 53. Kawahara Y, Kwak S. Excitotoxicity and ALS: what is unique about the AMPA receptors expressed on spinal motor neurons? *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2005; 6: 131-144.
 54. Ihara Y, Nobukuni H, Hayabara T. Oxidative stress and metal content in blood and cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis patients with and without a Cu/Zn-superoxide dismutase mutation. *Neurol Res* 2005; 105-108.
 55. Deng HX, Shi Y, Furukawa I y cols: Conversion to the amyotrophic lateral sclerosis phenotype is associated with intermolecular linked insoluble aggregates of SOD1 in mitochondria. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 7142-7147.
 56. Bacman SR, Bradley WG, Moraes CT. Mitochondrial involvement in amyotrophic lateral sclerosis: trigger or target? *Mol Neurobiol* 2006; 33: 113-131.
 57. Matsumoto G, Stojanovic A, Homberg Cl y cols. Structural properties and neuronal toxicity of amyotrophic lateral sclerosis-associated Cu/Zn superoxide dismutase 1 aggregates. *J Cell Biol* 2005; 171: 75-85.
 58. Sargsyan SA, Monk P, Shaw PJ. Microglia as potential contributors to motor neuron injury in amyotrophic lateral sclerosis. *Glia* 2005; 51: 241-253.
 59. Guo Y, Liu Y, Xu L y cols. Astrocytic pathology in the immune-mediated motor neuron injury. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2007; 8: 230-234.
 60. Sathasivam S, Shaw PJ. Apoptosis in amyotrophic lateral sclerosis: what is the evidence. *Lancet Neurology* 2005; 4: 500-509.
 61. Solas MT, Clement J. Biología celular de la motoneurona. En: Mora Pardina JS, ed. *Esclerosis lateral amiotrófica: una enfermedad tratable*. Barcelona: Prous Science, 1999; 37-58.
 62. Mattson MP, Magnus T. Ageing and neuronal vulnerability. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 278-294.
 63. Miller R, Mitchell J, Lyon M, Moore D. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD001447.
 64. Mora JS, Chaverri D, Mascías J. Tratamiento etiopatogénico. En: Mora Pardina JS, ed. *Esclerosis lateral amiotrófica: una enfermedad tratable*. Barcelona: Prous Science, 1999; 369-384.
 65. Lau J, Conwit R, Millar R, Cudkowitz M. Therapeutic trials in amyotrophic lateral sclerosis: past, present and future. En: Brown Jr RH, Swash M, Pasinelli P, Amyotrophic lateral sclerosis. London: Informa Healthcare, 2006; 335-356.
 66. Ascherio A, Weisskopf MG, O'Reilly E y cols. Vitamin E intake and risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2005; 57: 104-110.
 67. Traynor BJ, Bruijin L, Beal F y cols. Neuroprotective agents for clinical trials in ALS. A systematic assessment. *Neurology* 2006; 67: 20-27.
 68. Gordon PH, Moore DH, Miller RG y cols. Results and implications of a phase III randomized controlled trial of mynocycline. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2007 (Suppl 1); 8: 58.
 69. Kaspar BK, Llado J, Sherkat N, Rothstein JD, Gage FH. Retrograde viral delivery of IGF-1 prolongs survival in a mouse ALS model. *Science* 2003; 301: 839-842.
 70. Verschueren A, Lacomblez L, Abitbol JL y cols. Tro19622 is well tolerated and target plasma concentrations are obtained at doses 250/500 mg once a day in a one month ALS phase Ib, add-on to riluzole, clinical study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2007 (Suppl 1); 8: 59-60.
 71. Gordon PH, Cheung YK, Levin B y cols. Combination drug selection trial in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2007 (Suppl 1); 8: 58-59.
 72. Lomen-Hoerth C, Squire L, Scott S, McCarthy J, Olney R. Double-blind placebo controlled safety study of ritonavir and hydroxyurea in patients with ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2007; (Suppl 1): 8: 60.
 73. Gordon PH, Miller RG, Moore DH. ALSFRS-R. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004; 5 (Suppl 1): S90-S93.
 74. Meldrum D, Cahanale E, Conroy R, Fitzgerald D, Hardiman O. MVIC: reference values and clinical application. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2007; 8: 47-55.
 75. Ezquerra JM, Mora JS, Moreno JM. Automatized robotic system for isometric muscle strength measurement in humans. *Proceedings of the 14th International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. Paris, 1992, IV: 1437-1439.
 76. Bryan WW, Hoagland RJ, Murphy J y cols. Can we eliminate placebo in ALS clinical trials? *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2003; 4: 11-15.

77. Armon C, Moses D. Linear estimates of rates of disease progression as predictors of survival in patients with ALS entering clinical trials. *J Neurol Sci* 1998; 160 (Suppl 1): S37-S41.
78. Traynor BJ, Zhang H, Shefner JM y cols. Functional outcome measures as clinical trials endpoints in ALS. *Neurology* 2004; 63: 1933-1935.
79. Van den Berg JP, Kalmijn S, Linderman E y cols. Multidisciplinary ALS care improves quality of life in patients with ALS. *Neurology* 2005; 65: 1264-1267.
80. Chaverri D, Mora JS, Mascías J. Tratamiento integral del paciente con esclerosis lateral amiotrófica. En: Mora Pardina JS, ed. *Esclerosis lateral amiotrófica: una enfermedad tratable*. Barcelona: Prous Science, 1999; 355-368.
81. Rowland LP. Dr. Rowland's six levels of hope. *ALSD33ALS-Online*. ALS Interest Group. *ALS Digest* #332. May 27, 1997.
82. Bradley WG. Amyotrophic lateral sclerosis. En: Mitsumoto H, Norris FH, eds. *A comprehensive guide to management*. Nueva York: Demos Publications, 1994; 2-28.
83. Pérez O, Ramos M. Tratamiento rehabilitador. En: Mora Pardina JS, ed. *Esclerosis lateral amiotrófica: una enfermedad tratable*. Barcelona: Prous Science, 1999; 385-399.
84. Drory V, Goltsman E, Reznik J, Mosek A, Korczyn A. The value of muscle exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2002; 191: 133-137.
85. Carter G, Miller R. Comprehensive management of ALS. *Phys Med Rehabil Clin* 1998; 9: 271-284.
86. Mascías J, Mora JS, Chaverri D. Tratamiento de los problemas de comunicación. En: Mora Pardina JS, ed. *Esclerosis lateral amiotrófica: una enfermedad tratable*. Barcelona: Prous Science, 1999; 401-411.
87. Kubler A, Nijboer F, Mellinger J y cols. Patients with ALS can use sensorimotor rhythms to operate a brain-computer interface. *Neurology* 2005; 64: 1775-1777.
88. Varona L. Tratamiento de la disfagia. Atención nutricional. En: Mora Pardina JS, ed. *Esclerosis lateral amiotrófica: Una enfermedad tratable*. Barcelona: Prous Science, 1999; 413-423.
89. Carbó J, Rodríguez S. Gastrostomía endoscópica percutánea. En: Mora Pardina JS, ed. *Esclerosis lateral amiotrófica: una enfermedad tratable*. Barcelona: Prous Science, 1999; 424-428.
90. Verman A, Steele J. Botulinum toxin improves sialorrhea and quality of living in bulbar amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2006; 34: 235-237.
91. Neudert C, Oliver D, Wasner M, Borasio GD. The course of the terminal phase in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2001; 248: 612-616.
92. Salas T, Lacasta M. Asistencia psicológica. En: Mora Pardina JS, ed. *Esclerosis lateral amiotrófica: una enfermedad tratable*. Barcelona: Prous Science, 1999; 455-469.
93. Sancho J, Servera F, Díaz J, Marín J. Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in medically stable patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 2004; 125: 1400-1405.
94. Muñoz-Blanco JL, De Lucas P, Rodríguez JM. Asistencia ventilatoria. En: Mora Pardina JS, ed. *Esclerosis lateral amiotrófica: una enfermedad tratable*. Barcelona: Prous Science, 1999; 429-446.
95. Sykes N, Thorns A. The use of opioids and sedatives at the end of life. *Lancet Oncol* 2003; 4: 312-318.
96. Bourke SC, Tomlinson M, Heffernan C y cols. Management of respiration in MND/ALS patients: an evidence based review. *Amyotrophic Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2006; 7: 5-15.
97. Ara JR, Capablo JL. Aspectos éticos y legales. En: Mora Pardina JS, ed. *Esclerosis lateral amiotrófica: una enfermedad tratable*. Barcelona: Prous Science, 1999; 471-485.
98. American Academy of Neurology. Assisted suicide, euthanasia, and the neurologist. *Neurology* 1998; 50: 596-598.
99. Silverstein MD, Stocking CB, Anel JP y cols. Amyotrophic lateral sclerosis and life-sustaining therapy: patients' desires for information participation in decision making and life-sustaining therapy. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 906-913.
100. Discusión sobre cuidados terminales en la reunión del Consorcio Europeo de esclerosis lateral amiotrófica durante el Simposium Internacional de esclerosis lateral amiotrófica en Toronto, 30 noviembre 2007.
101. Ganzini L, Johnston WS, McFarland BH y cols. Attitudes of patients with amyotrophic lateral sclerosis and their caregivers toward assisted suicide. *N Engl J Med* 1998; 339: 967-973.
102. Veldink JH, Wokke JH, van der Wal G, Vianney de Jong JM, van den Berg LH. Euthanasia and physician-assisted suicide among patients with amyotrophic lateral sclerosis in the Netherlands. *N Engl J Med* 2002; 346: 1638-1644.
103. Silani V, Cova I, Corbo M, Ciammola A, Polli E. Stem-cell therapy for amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 200-202.
104. Mazzini L, Fagioli F, Boccaletti R y cols. Stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis: a methodological approach in humans. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2003; 4: 158-161.
105. Silani V, Leigh N. Stem therapy for ALS: hope and reality. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2003; 4: 8-10.
106. Van den Berg LH. Unproven cell-based treatments for ALS/MND. Lessons from Beijing. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2007 (Suppl 1); 8: 32.
107. Chew S, Khandji AG, Montes J, Mitsumoto H, Gordon PH. Olfactory ensheathing glia injections in Beijing: misleading patients with ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 2007; 8: 314-316.
108. Azzouz M, Ralph GS, Storkebaum E y cols. VEGF delivery with retrogradely transported lentivector prolongs survival in a mouse ALS model. *Nature* 2004; 429: 413-417.
109. Storkebaum E, Lambrechts D, Dewerchin M y cols. Treatment of motoneuron degeneration by intracerebroventricular delivery of VEGF in a rat model of ALS. *Nat Neurosci* 2005; 8: 85-92.
110. Federici T, Boulis NM. Gene-based treatment of motor neuron diseases. *Muscle Nerve* 2006; 33: 302-323.
111. Bowser R, Cudkowics M, Kaddurah-Daouk R. Biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2006; 6: 387-398.
112. Cudkowicz M, Lawton K, Young S y cols. Longitudinal metabolomic profiling in plasma from participants with ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2007 (Suppl 1); 8: 50.
113. Mitsumoto H, Santella RM, Hornig M y cols. Oxidative stress and related biomarkers in patients with sporadic ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2007 (Suppl 1); 8: 52.
114. Ryberg H, An J, Darko S y cols. Characterization of the CSF proteoma by mass spectrometry to discover peptide biomarkers for ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2007 (Suppl 1); 8: 50.
115. Sanelli T, Xiao S, Horne P y cols. Deconvolution 3-D imaging of TDP-43 inclusions in ALS: uncovering a continuum in ALS pathology. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2007 (Suppl 1); 8: 45-46.