



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL EN CIENCIAS
DE LA SALUD DE LA USC

Vanessa
Riveiro Blanco

Tesis Doctoral

Afectación respiratoria en la
esclerosis lateral amiotrófica

Santiago de Compostela, 2025



TESIS DOCTORAL

AFECTACIÓN RESPIRATORIA EN LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Autora

Vanessa Riveiro Blanco

Directores: Luis Valdés Cuadrado y Carlos Zamarrón Sanz

Tutor: Luis Valdés Cuadrado

Programa de doctorado en Investigación Clínica en Medicina

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2025





Declaración de ausencia de conflictos de interés

Yo, Vanessa Riveiro Blanco, con DNI 44838373B

Declaro no tener ningún tipo de conflicto de interés, ni ninguna relación económica, personal, política, interés financiero ni académico que pueda influir en este trabajo.

Así mismo, y con la presente, declaro la completa autoría de las figuras y tablas no declaradas en copyright.

En Santiago de Compostela, 3 de julio de 2025.

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría manifestar mi agradecimiento a todas las personas que han hecho posible la realización de este proyecto y me han ayudado y acompañado en el camino:

Al Dr. Luis Valdés, director de la tesis y mi jefe, por haberme inculcado la ilusión y la motivación en la investigación desde la residencia, por la confianza que ha depositado en mí y por su constancia y perseverancia, sin las cuales no habría comenzado esta tesis.

Al Dr. Carlos Zamarrón, codirector de la tesis, por sus buenos consejos, su inestimable ayuda y su disponibilidad ante cualquier duda que me ha surgido en este proyecto.

A mis compañeros de neumología de Santiago de Compostela, por su apoyo y colaboración, así como por sus enseñanzas a lo largo de estos años.

A Ana, por convertirte en mi hermana en el trabajo y porque gracias a ti descubrí que existen las almas gemelas. Aunque ahora nos separan varios kilómetros, nuestro vínculo será inseparable.

A mis amigos, especialmente a Adri y Silvia, así como a mis amigas de la carrera: Laura, Cris, Marina, Arancha, Ana, Eva y Olaya. Gracias por saber escucharme y por vuestras palabras de ánimo a lo largo de este camino, así como entender mis ausencias.

A mis padres, porque nada de esto habría sido posible sin su amor, esfuerzo y sacrificio, ya que siempre me han apoyado en todas mis decisiones. Por ser mi inspiración y mi ejemplo de vida, ya que todo lo que soy es gracias a vosotros y por enseñarme que con esfuerzo y sacrificio se consiguen las metas. A mi hermano, por estar siempre presente y por estar orgulloso de mí.

A mi marido Borja, mi mitad, el que me acompaña en los buenos, pero sobre todo en los peores momentos. Gracias por tu paciencia, tu apoyo, por creer en mí más que yo misma y por ayudarme a levantarme cada vez que me caía, ya que sin ti esta tesis no habría sido posible. A Lucas, mi pequeño, por ser el motor de mi vida y el que me impulsa a mejorar cada día.

A todos los pacientes, ya que sin ellos este trabajo no podría realizarse.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico

ALSFRS-R: escala de calificación funcional de la ELA revisada

ANA: anticuerpos antinucleares

AMP: atrofia muscular progresiva

AOS: apnea obstructiva del sueño

ARN: ácido ribonucleico

C9orf72: marco de lectura abierta 72 del cromosoma 9

CPAP: presión continua en la vía aérea

CT90: tiempo acumulado con saturación de oxihemoglobina por debajo del 90%

DFT: demencia frontotemporal

ECAS: escala Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen

ELA: esclerosis lateral amiotrófica

FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

FLAIR: fluid attenuated inversion recovery

FUS: proteína de fusión del sarcoma

FVC: capacidad vital forzada

GSAB: Gasometría arterial

GWAS: estudio de asociación del genoma completo

HCO₃: bicarbonato

IAH: índice de apnea-hipopnea

IDO: índice de desaturación de oxígeno por hora

IMC: índice de masa corporal

MiToS: escala Milano-Torino

MTI: motoneurona inferior

MTS: motoneurona superior

NFL: neurofilamento de cadena ligera

PBP: parálisis bulbar progresiva

PCR: proteína C reactiva

PEF: pico flujo espiratorio

PEG: gastrostomía percutánea

PEM: presión espiratoria máxima

PLS: esclerosis lateral primaria

PET: tomografía de emisión de positrones

PIM: presión inspiratoria máxima

pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono

pO₂: presión parcial de oxígeno

PMA: atrofia muscular progresiva

pNFH: forma fosforilada de la cadena pesada de neurofilamentos

RIQ: rango intercuartílico entre el tercer y el primer cuartil

RM: resonancia magnética

ROADS: escala general de discapacidad en ELA de Rasch

SaO₂: saturación de oxígeno

SNIP: presión inspiratoria nasal

SOD1: enzima superóxido dismutasa 1

TARDBP: proteína de unión al ADN TAR

TDP43: proteína 43 de unión a DNA-TAR

TRS: trastorno respiratorio del sueño

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VNI: ventilación no invasiva

VSG: velocidad de sedimentación globular

INDICE DE CONTENIDO

Glosario de abreviaturas	11
Resumen	17
Resumo	19
Summary	21
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	23
1. ASPECTOS HISTÓRICOS	25
2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ELA	25
2.1. Incidencia y prevalencia	25
2.2. Factores de riesgo genéticos	26
2.3. Factores de riesgo no genéticos	30
3. ANATOMÍA PATOLÓGICA	32
4. FISIOPATOLOGÍA	33
4.1. Alteración del metabolismo del ARN y ADN	34
4.2. Alteración de la proteostasis	36
4.3. Defectos en el transporte axonal y en el citoesqueleto	37
4.4. El estrés oxidativo	37
4.5. Excitotoxicidad	37
4.6. Disfunción mitocondrial	38
4.7. Neuroinflamación y autoinmunidad	38
4.8. Estudio metabolómico	39
5. CLÍNICA (FORMAS CLÍNICAS Y FENOTIPOS)	39
5.1. La motoneurona inferior	43
5.2. La motoneurona superior	44
6. DIAGNÓSTICO	47
6.1. Analítica de sangre	47
6.2. Estudios neurofisiológicos	48
6.3. Estudios de neuroimagen	48
6.4. Otras pruebas complementarias	48
6.5. Criterios diagnósticos de consenso en la ELA	49
7. PRONÓSTICO	57
7.1. Escala de calificación funcional de la ELA revisada (ALSFERS-R)	57
7.2. Afectación respiratoria	60
8. TRATAMIENTO	61
8.1. Fármacos	61
8.2. Ventilación mecánica	64
8.3. Otros tratamientos	66
8.4. Abordaje multidisciplinar de la ELA	67
CAPÍTULO 2: JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVO	69
1. JUSTIFICACIÓN	71
2. HIPÓTESIS	72
3. OBJETIVOS	72
CAPÍTULO 3: MÉTODOS	73
1. PACIENTES Y EL DISEÑO DEL ESTUDIO	75
2. VARIABLES DE ESTUDIO	76
2.1. Demográficas	76

2.2. Clínicas	76
2.3. Escala de calificación funcional de la ELA revisada (ALSFRS-R)	76
2.4. Analíticas	76
2.5. Pruebas de función pulmonar	77
3. ESTUDIOS DEL SUEÑO	77
4. SOPORTE VENTILATORIO	78
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	78
6. ASPECTOS ÉTICOS	80
CAPÍTULO 4: RESULTADOS	83
1. PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD	85
2. POBLACIÓN A ESTUDIO Y CARACTERÍSTICAS BASALES	85
3. EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES EN RELACIÓN CON EL TIEMPO	101
4. SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON ELA	111
5. ANÁLISIS DE LAS AGRUPACIONES DE VARIABLES	126
CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN	141
1. POBLACIÓN A ESTUDIO Y CARACTERÍSTICAS BASALES	143
2. PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LA ELA	143
3. GENÉTICA	144
4. RETRASO DIAGNÓSTICO	145
5. AOS Y ELA	146
6. ESPIROMETRÍA EN LA ELA	150
7. ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA DE LA ELA	150
7.1. Supervivencia de la ELA en relación con el género	155
8. AGRUPACIONES DE ENFERMOS TRAS EL ANÁLISIS CLÚSTER	155
8.1. Clústeres 1 de los tres modelos	156
8.2. Clústeres 2 de los tres modelos	157
8.3. Clústeres 3 de los tres modelos	159
8.4. Clústeres 4 de los modelos 1 y 2	160
8.5. Clúster 5 del modelo 1	161
9. ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA BASADO EN LOS CLÚSTERES	163
CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES	167
CAPÍTULO 7: BIBLIOGRAFÍA	171
CAPÍTULO 8: ANEXOS	195
8.1. ANEXO 1. Definición de las formas clínicas de la ELA	197
8.2. ANEXO 2. Aprobación del comité ético	198
8.3. ANEXO 3. Permiso para la reproducción de la figura 2	199
8.4. ANEXO 4. Introducción de los datos de nuestro estudio en WEKA	200
CAPÍTULO 9: ÍNDICE DE FIGURAS	213
CAPÍTULO 19: ÍNDICE DE TABLAS	217

RESUMEN

Introducción. La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva muy heterogénea. Existen diferentes fenotipos en función de la afectación regional que predomine. La afectación respiratoria es una de las principales causas de mortalidad, la cual suele ocurrir entre el tercer y cuarto año desde el diagnóstico. A pesar de que disponemos de diferentes pruebas para valorar la función respiratoria, el problema con el que nos encontramos en el momento actual es que se desconoce qué forma clínica o fenotipo de ELA presenta mayor afectación respiratoria ni cuando es el momento en el que comienza dicha afectación respiratoria.

Objetivos. El objetivo principal es describir las características clínicas, funcionales y poligráficas de los diferentes fenotipos clínicos según el patrón de afectación motora de la ELA. Los objetivos secundarios son estudiar los trastornos respiratorios del sueño (TRS) en la ELA y su relación con variables clínicas, funcionales y de intercambio gaseoso; analizar el impacto de los TRS en los ingresos hospitalarios; y examinar el impacto de los TRS en el pronóstico de la ELA.

Material y métodos. Análisis observacional retrospectivo de los pacientes mayores de 18 años con seguimiento en la unidad multidisciplinar de ELA desde abril de 2019 hasta abril de 2024. Los pacientes se clasificaron de dos maneras: en primer lugar, en tres grupos en función del fenotipo (espinal, bulbar y otros) y, en segundo lugar, en función del IAH (mayor de 5, mayor de 15 o mayor de 30), analizando la evolución de los sujetos, incluidas las curvas de supervivencia. Finalmente se realizó un análisis de clústeres, diseñando 3 modelos diferentes.

Resultados. Se han estudiado 201 pacientes, siendo el fenotipo espinal el más frecuente (49,3%). El fenotipo bulbar es el que tiene una mayor afectación respiratoria, ya que son los que presentan una menor capacidad vital forzada (FVC) (86 % (RIQ: 66,5-98) y mayor hipoventilación nocturna (CT90 8% (RIQ: 2,3-32,5%). Esto justificaría que sean los pacientes que tienen una mayor mortalidad desde el inicio de los síntomas ($p=0,001$). Al analizar las alteraciones respiratorias durante el sueño y la pCO_2 diurna en función de la FVC, observamos que no existen diferencias significativas en la SaO_2 media, la CT90 y la pCO_2 , mientras que el IAH es mayor en los sujetos con una FVC $\geq 70\%$. Respecto a la supervivencia se observó que los pacientes con mayor retraso

diagnóstico, fenotipos diferentes al espinal y el bulbar, así como con una menor hipoventilación nocturna presentaban una mejor supervivencia. La presencia de comorbilidad también empeora la supervivencia. No hemos observado diferencias en la supervivencia según los distintos grados de AOS. Finalmente se diseñaron 3 modelos de clústeres que permitieron definir diferentes grupos de sujetos con ELA.

Conclusiones. Debido a la heterogeneidad de la ELA, aunque disponemos de diversas pruebas para valorar la afectación respiratoria, no existe ninguna que se considere *gold standar* ni que tenga la capacidad de predecir de manera aislada cuándo comenzará la afectación respiratoria. Por ello, lo más factible es combinar la realización de varias pruebas y, en un futuro, poder disponer de diferentes grupos de ELA basados en los distintos grados de afectación respiratoria, no solo en función del fenotipo.

RESUMO

Introdución. A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é unha enfermidade neurodexenerativa progresiva moi heteroxénea. Existen diferentes fenotipos en función da afectación rexional que predomine. A afectación respiratoria é unha das principais causas de mortalidade, a cal se produce entre o terceiro e o cuarto ano despois do diagnóstico. Aínda que dispoñemos de diversas probas para avaliar a función respiratoria, o problema co que nos atopamos no momento actual é que se descoñece cal é o fenotipo de ELA que presenta a maior afectación respiratoria, nin cando comeza esta alteración respiratoria.

Obxectivos. O obxectivo principal é describir as características clínicas, funcionais e poligráficas dos distintos fenotipos clínicos segundo o patrón de afectación motora na ELA. Os obxectivos secundarios son estudar os trastornos respiratorios do sono (TRS) na ELA e a súa relación coas variables clínicas, funcionais e de intercambio gaseoso; analizar o impacto dos TRS nos ingresos hospitalarios; examinar o impacto dos TRS no pronóstico da ELA.

Material e métodos. Análise observacional retrospectiva de pacientes maiores de 18 anos seguidos na unidade multidisciplinar de ELA desde abril de 2019 ata abril de 2024. Os pacientes clasificáronse de dúas formas: primeiro, en tres grupos en función do fenotipo (espinal, bulbar e outros), e, en segundo lugar, en función do IAH (maior de 5, maior de 15 e maior de 30) analizando a evolución dos suxeitos, incluídas as curvas de supervivencia. Finalmente, realizouse unha análise de conglomerados, deseñando 3 modelos diferentes.

Resultados. Estudáronse 201 pacientes, sendo o fenotipo espinal o máis frecuente (49,3%). O fenotipo bulbar é o que presenta unha maior afectación respiratoria, xa que son os que presentan unha menor capacidade vital forzada (FVC) [FVC 86 % (RIQ: 66,5-98)] e maior hipoventilación nocturna [CT90 8% (RIQ: 2,3-32,5%)]. Isto xustificaría que son os pacientes que teñen unha maior mortalidade dende o inicio dos síntomas ($p=0,001$). Ao analizar as alteracións respiratorias durante o sono e a pCO_2 diurna en función da FVC observamos que non existen diferencias significativas nin na SaO_2 media, na CT90 nin na pCO_2 , mentres que o IAH é maior nos enfermos con unha FVC $\geq 70\%$. Respecto a supervivencia, observouse que os pacientes con maior retraso

diagnóstico, fenotipos diferentes ao espinal e o bulbar, así como unha menor hipoventilación nocturna presentaban unha mellor supervivencia. A presenza de comorbilidades tamén empeora a supervivencia. Non observamos diferenzas na supervivencia nas diferentes etapas da AOS.. Finalmente deseñáronse 3 modelos de clústeres que permitían definir diferentes grupos de suxeitos con ELA.

Conclusións. Debido á heteroxeneidade da ELA, aínda que dispoñemos de diversas probas para valorar a afectación respiratoria, non existe ningunha que se considere gold estándar nin que teña a capacidade de predecir de maneira aislada cando comezará a afectación respiratoria. Polo tanto, o máis factible é combinar a realización de varias probas e, nun futuro, poder dispoñer de diferentes grupos de ELA basados nos diferentes graos de afectación respiratoria, non só en función do fenotipo.

SUMMARY

Introduction. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a very heterogeneous progressive neurodegenerative disease. There are different phenotypes depending on the regional affection that predominates. Respiratory involvement is one of the main causes of mortality, which usually occurs between the third and fourth year after diagnosis. Even though we have different tests to assess respiratory function, the problem we are currently facing is that it is not known which phenotype of ALS presents greater respiratory involvement, nor when is the moment when said respiratory involvement begins.

Objectives. The main objective is to describe the clinical, functional and polygraphic characteristics of the different clinical phenotypes according to the motor involvement pattern of ALS. The secondary objectives are to study sleep-disordered breathing (SDB) in ALS and its relationship with clinical, functional and gas exchange variables; analyze the impact of SDB on hospital admissions; to examine the impact of SDB on the prognosis of ALS.

Material and methods. Retrospective observational analysis of patients older than 18 years with follow-up in the ALS multidisciplinary unit from April 2019 to April 2024. Patients were classified in two ways: firstly, into three groups based on phenotype (spinal, bulbar and others), and secondly, based on AHI (over 5, over 15 or over 30) analyzing the evolution of the subjects, including survival curves. Finally, a cluster analysis was performed, designing 3 different models.

Results. 201 patients have been studied, with the spinal phenotype being the most frequent (49.3%). The bulbar phenotype is the one with greater respiratory involvement, since they are the ones with a lower forced vital capacity (FVC) [FVC 86% (IQR: 66.5-98)] and greater nocturnal hypoventilation [CT90 8% (IQR: 2.3-32.5%)]. This would justify that they are the patients who have a higher mortality rate from the onset of symptoms ($p=0,001$). When analyzing respiratory disorders during sleep and daytime pCO_2 based on FVC, we observed no significant differences in mean SaO_2 , CT90 and pCO_2 , while the AHI is higher in subjects with a $FVC \geq 70\%$. Regarding survival, it was observed that patients with a longer diagnostic delay, phenotypes different from spinal and bulbar, as well as lower nocturnal hypoventilation had better survival. The presence of comorbidity also worsens survival. We observed no differences in survival across

different stages of OSA. Finally, 3 cluster models were designed that allowed different groups of subjects with ALS to be defined.

Conclusions. Due to the heterogeneity of ALS, although we have several tests to assess respiratory involvement, there is none that is considered the gold standard or that has the ability to predict in isolation when respiratory involvement will begin. Therefore, the most feasible approach is to combine the performance of several tests and, in the future, to be able to have different ALS groups based on different degrees of respiratory involvement, not just based on the phenotype.

CAPÍTULO 1

Introducción

1. ASPECTOS HISTÓRICOS

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA), también conocida como enfermedad de Charcot, enfermedad de Lou Gehrig o enfermedad de la motoneurona, es una patología degenerativa y progresiva que afecta a las neuronas que controlan los músculos voluntarios.

El neurólogo francés Jean-Martin Charcot describió por primera vez la enfermedad en 1869, en un paciente que presentaba espasmos musculares y lo relacionó inicialmente con un cuadro de histeria. Sin embargo, en la autopsia que se le realizó se observó una afectación de los tractos laterales de la médula espinal (1).

A partir de 1939 fue cuando comenzó a popularizarse la enfermedad, en primer lugar, por afectar al jugador de béisbol estadounidense Lou Gehring y más recientemente al físico Stephen Hawking.

2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ELA

2.1. Incidencia y prevalencia

La ELA es una patología que se sigue considerando una enfermedad rara, a pesar de que se está observando un aumento relativo de su prevalencia debido a un envejecimiento de la población, además de un mejor manejo de la enfermedad, lo que condiciona una mejoría de la esperanza de vida (2).

La prevalencia mundial se estima en 4,42 por 100.000 habitantes y la incidencia en 1,59 por 100.000 personas por año (3). La epidemiología varía dependiendo del área geográfica estudiada, siendo más frecuente en Oceanía y Europa occidental, mientras que la población asiática es la que tiene una menor incidencia (3, 4). Hay que destacar que existen unos focos geográficos de la forma de la ELA del Pacífico occidental, principalmente en Guam y la península Kii de la isla Honshu (Japón), con una prevalencia entre 50-100 veces mayor que otras partes del mundo (5, 6).

La ELA es más frecuente en varones, con una razón estandarizada entre hombres y mujeres de 1,35 (7). También se ha observado una mayor incidencia a medida que aumenta la edad, sobre todo a partir de los 40 años, presentando una meseta en el rango de los 70-80 años (8), donde son menos acusadas las diferencias entre sexos. Un dato

destacable es que la diferencia entre sexos en relación con la edad muestra una curva en forma de U (7), es decir, es mayor en las edades jóvenes con una disminución de la diferencia entre hombres y mujeres hasta la edad de 60-70 años, a partir de la cual vuelve a aumentar las diferencias.

2.2. Factores de riesgo genéticos

Convencionalmente, la ELA se clasifica en familiar o esporádica. Sin embargo, esta división tan simplista no tiene en cuenta una serie de características. En primer lugar, la herencia puede ser monogénica o mendeliana (9) (asociada a un único gen), poligénica (10) (coexistencia de dos o más variantes genéticas) u oligogénica (10) (una mutación que confiere un alto riesgo de padecer la enfermedad, como SOD1 o C9orf72, pero precisa asociarse a otro modificador genético o ambiental para desarrollar la enfermedad). Además, hay que tener en cuenta que la herencia de la ELA familiar puede ser autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X (11), así como el diferente grado de penetrancia genética. A pesar de toda esta variabilidad, los factores genéticos son los principales factores de riesgo de desarrollar ELA.

Aproximadamente el 10% de los pacientes con ELA tienen una forma familiar, en los cuales se han identificado más de 40 genes, siendo los más frecuentes el SOD1 (superóxido dismutasa 1), TARDBP (proteína de unión al ADN TAR), FUS (proteína de fusión del sarcoma) y C9orf72 (marco de lectura abierta 72 del cromosoma 9). Aunque el 90% de los casos restantes corresponde a la forma esporádica, también se han identificado algunas mutaciones patogénicas identificadas en la ELA familiar (9, 12).

Tabla 1. Resumen de los genes asociados a la ELA (adaptado de Akçimen, et al. [9]).

Gen y locus	Año	Herencia	Familiar (%)	Esporádica (%)	Fisiopatología	Ref.
SOD1 * 21q22.11	1993	AD, AR, de <i>novio</i>	12	1-2	Estrés oxidativo, excitotoxicidad, disfunción mitocondrial, disrupción en el transporte axonal	(13)
TARDBP * 1p36.22	2008	AD, AR, de <i>novio</i>	4	1	Alteración en la ribostasis, defectos en el transporte nucleocitoplasmático, inclusiones citoplasmáticas anormales de TDP-43	(14)
FUS * 16p11.2	2009	AD, AR, de <i>novio</i>	4	1	Alteración en la ribostasis, defectos en el transporte nucleocitoplasmático.	(15, 16)
C9orf72 * 9p21.2	2011	AD	40	7	Autofagia, alteración del metabolismo del RNA, defectos del tráfico intracelular y del transporte nucleocitoplasmático, alteración de la proteostasis	(17, 18)

Los genes están enumerados cronológicamente según el año de descubrimiento. AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva

En 1993 se descubrió el primer gen afecto, el SOD1, situado en el brazo largo del cromosoma 21, del cual se conocen más de 200 mutaciones, siendo las responsables de aproximadamente el 12% de los casos familiares y del 1-2% de los esporádicos (13).

En función de la mutación que esté presente nos enfrentaremos a distintos fenotipos con diferente gravedad. Una de las más estudiadas es la mutación Ala5Val (reemplazo del aminoácido alanina por el aminoácido valina en la posición 5 en la enzima), la cual es una de las más comunes en los norteamericanos y se caracteriza por deterioro rápidamente progresivo (19). Sucede lo mismo con las mutaciones Gly73Ser y Ser106Leu, mientras que la mutación Asp91Ala en homocigosis presenta un deterioro mucho más lento, desarrollando también con más frecuencia alteraciones sensoriales e incontinencia urinaria (20).

Las mutaciones que afectan a SOD1 provocan una reducción en la eficiencia de la enzima, lo que puede causar el acúmulo de las especies reactivas de oxígeno y, con ello, la muerte celular (21).

Posteriormente, en el año 2006 se descubrió el gen TARDBP, situado en el brazo corto del cromosoma 1, el cual codifica la proteína TDP-43 (14). Se han identificado al menos 60 mutaciones responsables de la ELA en dicho gen y la mayoría de ellas afectan a la función de la proteína TDP-43. La prevalencia de la mutación TARDBP es menor que la de la mutación SOD1, estando presente solo en el 4% de las formas familiares y en el 1% de las formas esporádicas (12). Independientemente de las variantes patogénicas, las inclusiones citoplasmáticas anormales de TDP-43 se encuentra en el cerebro y la médula espinal del 97% de los casos de ELA (22). Algunas personas con la enfermedad causada por mutaciones en el gen TARDBP también desarrollan demencia frontotemporal (DFT), aunque no está claro por qué no aparece en todos los sujetos (14).

Un año después del descubrimiento del TARDBP, se detectaron variantes patogénicas en el gen FUS, localizado en el brazo corto del cromosoma 16 (15, 23). Al igual que las mutaciones en TARDBP, representan el 4% de la ELA familiar y el 1% de la forma esporádica (12). A diferencia de otros pacientes que presentan otras mutaciones asociadas a la ELA, los sujetos con mutaciones en el gen FUS pueden presentarse a una edad más temprana y con un curso más agresivo de la enfermedad (24, 25).

Unos años más tarde, en 2011, se descubrió el gen C9orf72, situado en el brazo corto del cromosoma 9. Las mutaciones en el gen C9orf72 consisten en expansiones de repetición hexanucleotídica (GGGGCC) (17, 18). Desde entonces se ha visto que la expansión de C9orf72 es la causa genética más común de la ELA, ya que está presente en aproximadamente el 40% de la ELA familiar y en el 7% de la forma esporádica (26). También se encontró una proporción similar en los casos de DFT. Parece que existe una relación entre el número de repeticiones de la expansión y la edad de inicio de la enfermedad, aunque se han reportado resultados contradictorios, ya que algunos estudios relacionan el menor tamaño de la expansión con una edad de inicio más temprana y mayor progresión (27, 28), mientras que en otro estudio se observó lo contrario, es decir, una edad de inicio más tardía en pacientes con una expansión más corta (29).

La heredabilidad de estos cuatro genes puede variar, ya que puede ser autosómica dominante, recesiva o ser una mutación de *novo* en los cuatro, salvo en el gen C9orf72 que presenta una herencia autosómica dominante (9). La frecuencia de las mutaciones mencionadas es variable en función de la población estudiada. Por su parte, la expansión de repetición del gen C9orf72 es la más frecuente en la población europea, mientras que en la asiática lo son las mutaciones en el SOD1 (30). Este hecho es importante tenerlo en cuenta a la hora de realizar el screening del genoma en el diagnóstico de la ELA.

Posteriormente se han descrito mutaciones en otros genes menos frecuentes, entre los que se incluyen VCP, PFN1, MATR3, CHCHD10, TBK1 y NEK1 (31). A partir de 2018 se han identificado nuevos genes utilizando la secuenciación completa del exoma y del genoma (9). Entre estos últimos se encuentran:

a) KIF5A (proteína motora de la familia de la kinesina 5A) (32, 33). Fue identificado como un gen definitivo causante de ELA.

b) ERLIN1 (proteína 1 asociada a la balsa lipídica del retículo endoplásmico) (34), la cual se relaciona con síntomas más precoces (antes de los 25 años), pero una evolución lentamente progresiva.

c) DNAJC7 (miembro de la familia C7 de la proteína de choque térmico DnaJ), pudiendo estar presente tanto en formas familiares como esporádicas (35).

d) HTT (proteína huntingtina). Recientemente se han identificado alteraciones en el gen HTT como una causa rara de ELA y demencia frontotemporal (36).

e) SPTLC1 (subunidad 1 de cadena larga de serina palmitoiltransferasa). Las mutaciones implicadas en este gen están implicadas en casos de ELA juvenil, formas raras de ELA que ocurren antes de los 25 años (37).

Los avances en este campo, sobre todo los progresos en el estudio de asociación del genoma completo (GWAS), han permitido conocer mejor la base genética de la ELA. Sin embargo, es importante destacar que la ELA se caracteriza por una heredabilidad incompleta. Además de las variantes raras patogénicas que no se pueden identificar en los test genéticos, existen varios factores que pueden explicar esta heredabilidad incompleta, como son las alteraciones del genoma no codificante, variantes estructurales (38), cambios epigenéticos (39) y factores ambientales (40).

2.3. Factores de riesgo no genéticos

La causa de la ELA sigue siendo desconocida en la mayoría de los pacientes. Por ello, la identificación de factores de riesgo es primordial tanto en el diagnóstico como en el manejo de la enfermedad, ya que algunos se relacionan con el inicio de esta (como la exposición a metales pesados o pesticidas) y otros con la progresión (como la edad al diagnóstico y el fenotipo de ELA) (41).

Se han propuesto varios factores asociados a la ELA, pero los únicos que se han establecido como factores de riesgo son la edad avanzada y los antecedentes familiares de ELA (42). Aunque cabría esperar que solamente la ELA familiar presentara alteraciones genéticas, los estudios de heredabilidad sugieren que entre el 40-60% del riesgo de la ELA esporádica puede explicarse por factores genéticos (43, 44). Además, algunas relaciones dependen de la alteración genética presente (por ejemplo, las mutaciones en el gen C9ORF72), lo que demuestra una interacción entre los genes y el medio ambiente (45).

Los factores de riesgo ambientales han sido difíciles de identificar porque, a diferencia del genoma que es finito y se puede analizar al completo, el exposoma es infinito en espacio y tiempo. Por ello, aunque existen varios estudios al respecto (46, 47), hasta ahora se ha avanzado poco en la identificación de factores con cierto grado de certeza. Los factores de riesgo estudiados con mayor frecuencia son los siguientes:

Tabaco: curiosamente, fumar puede ser un factor de riesgo entre las mujeres más que en los hombres, sobre todo durante la postmenopausia (48, 49).

Dieta: existe una asociación inversa entre el consumo de antioxidantes (como la vitamina E (50, 51) y el riesgo de ELA. Otro grupo de antioxidantes relacionados con bajo riesgo para la ELA son los ácidos grasos poliinsaturados (52, 53). En el sentido opuesto, las carnes rojas y procesadas, proteínas animales, sodio, zinc y ácido glutámico se han asociado con un mayor riesgo de ELA, sin encontrar relación con el consumo de alcohol (54).

Complejión física: un índice de masa muscular (IMC) bajo se asocia con un mayor riesgo y una mayor mortalidad por ELA (55, 56), al igual que también es un marcador pronóstico independiente después del diagnóstico de la ELA, junto con la mayor tasa de reducción del IMC (42, 57, 58).

Ejercicio físico: los diferentes grados de actividad física parece que tienen efectos biológicos variables en la degeneración neuronal. Por ello, aunque se desconoce la causa, parece que el ejercicio de mayor intensidad se relaciona con mayor riesgo de ELA (59). Recientemente se ha visto que el ejercicio físico puede producir daño neuronal en los pacientes que tienen algún genotipo de riesgo, como la expansión de la repetición G4C2 en el gen C9ORF72 (60).

Exposición ocupacional y ambiental: las personas expuestas a campos electromagnéticos (61), metales pesados (62), manganeso (63) o pesticidas (64) parece que tienen un riesgo incrementado de padecer ELA.

Virus: las infecciones virales previas se han considerado como potenciales factores de riesgo de ELA, como son el enterovirus (65), virus herpes humano (66) (aumenta por ocho el riesgo) y el retrovirus endógeno tipo K (67).

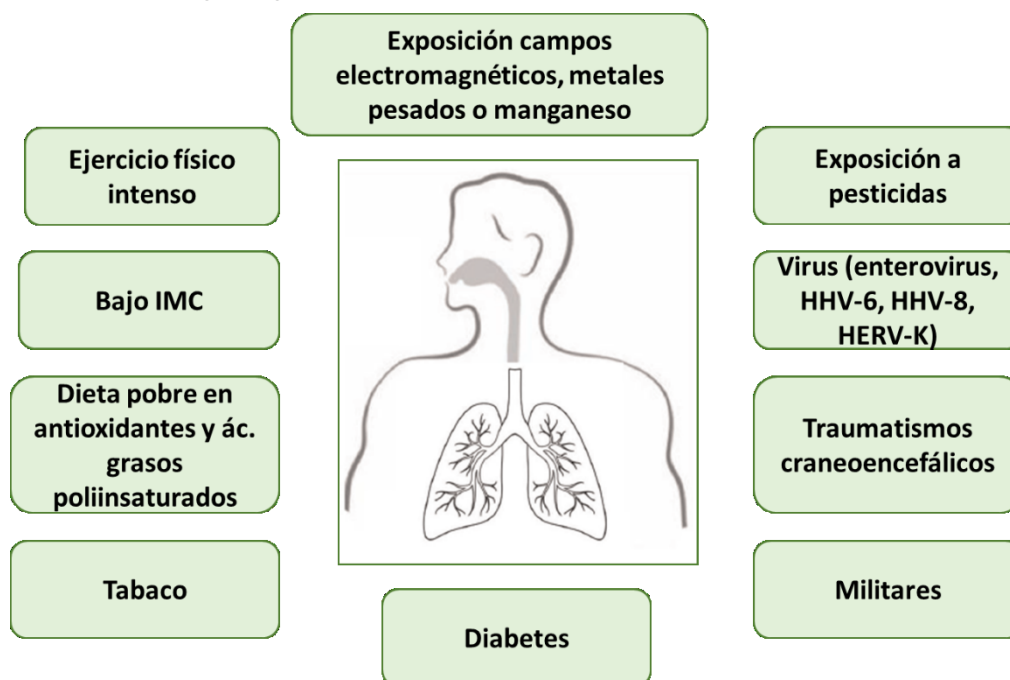
Traumatismos craneoencefálicos: aunque existe una asociación entre los traumatismos craneoencefálicos y la ELA (41, 68), los traumatismos craneoencefálicos graves que precisan hospitalización no se consideran un factor de riesgo para la ELA (69).

Diabetes: mientras que la diabetes mellitus tipo 1 triplica el riesgo de padecer ELA, la diabetes mellitus tipo 2 presenta una relación inversa con el riesgo de desarrollar ELA (70).

Militares: aunque la evidencia es limitada, la exposición a pesticidas, químicos, metales pesados y los traumatismos craneoencefálicos parecen aumentar el riesgo de ELA entre los militares (71).

Es importante destacar que no todos los estudios sobre el análisis del exposoma de la ELA son concordantes. Esto puede deberse a las características de la población estudiada (diferente genética y ubicación), la duración de la exposición y la metodología de la medición de la exposición (es diferente que se trate de exposiciones antiguas frente al seguimiento en tiempo real de exposiciones actuales).

Figura 1. Factores de riesgo no genéticos relacionados con la ELA.



HHV-6: virus herpes humano 6; HHV-8: virus herpes humano 8; HERV-K: retrovirus endógeno tipo K; IMC: índice de masa corporal.

3. ANATOMÍA PATOLÓGICA

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa en la que se ven afectadas las motoneuronas superiores o corticoespinales (conocidas como células de Betz, las cuales se localizan en la quinta capa de la corteza motora cerebral y cuyas prolongaciones descienden por la vía piramidal hasta realizar la sinapsis con las neuronas inferiores) y las motoneuronas inferiores (situadas en el asta anterior de la médula espinal y terminando directamente en los músculos).

La neurodegeneración puede afectar de manera selectiva a uno de los dos grupos de motoneuronas, pero lo más característico es la afectación conjunta de los dos tipos. De hecho, cuando no existe esta afectación, el diagnóstico de la ELA puede ser cuestionable (72). La degeneración de las neuronas motoras se acompaña de una inflamación concomitante, produciendo una proliferación de la astrogliá, la microglía y la oligodendroglía (73, 74).

La muerte de las neuronas motoras periféricas provoca la denervación y la consiguiente atrofia de las fibras musculares, dando lugar a la amiotrofia característica de la enfermedad, la cual evoluciona progresivamente hasta producirse la parálisis total de los músculos.

Otra característica histológica es la esclerosis lateral que se produce ante la pérdida de las neuronas motoras corticales, produciendo un adelgazamiento de las vías corticoespinales que descienden a través de la cápsula interna hasta los cordones laterales de la sustancia blanca de la médula espinal (75). Además, esta enfermedad se caracteriza por una afectación selectiva de un determinado tipo de células.

Globalmente, la ELA afecta a las neuronas motoras, aunque las técnicas de inmunohistoquímica mediante el uso de la ubiquitina como marcador de degeneración, han identificado también la afectación de sistemas no motores al encontrar neuronas portadoras de ubiquitina en estos lugares (76).

Dentro del sistema motor también existe una afectación selectiva, ya que las neuronas oculomotoras y las parasimpáticas de la médula espinal sacra que inervan los esfínteres anal y vesical no se ven afectadas.

4. FISIOPATOLOGÍA


La etiología de la ELA sigue sin estar definida de manera clara y varios estudios han intentado aportar claridad sobre la fisiopatología de la enfermedad. Los procesos patológicos se producen por la aparición de mutaciones que dan lugar a una ganancia o pérdida de función en los genes implicados en la patogenia de la ELA. Una característica que comparten la ELA familiar y la forma esporádica es la acumulación de agregados de proteínas (77).

En el momento actual se han descrito varias alteraciones patogénicas implicadas en la fisiopatología de la enfermedad, cuyas alteraciones se producen en diferentes niveles de las funciones celulares y se pueden dividir en las siguientes categorías:

4.1 Alteración del metabolismo del ARN y ADN

La mayoría de las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por alteraciones en la síntesis de proteínas debido a alteraciones en el metabolismo del ARN, lo que da lugar a agregados celulares de proteínas aberrantes o mal plegadas. En concreto, en el caso de la ELA, se cree que dichos agregados alteran el funcionamiento de las células, induciendo un nivel de estrés oxidativo que resulta perjudicial para la célula, produciendo finalmente la muerte neuronal (78).

Las proteínas de unión al ARN, en particular la proteína de respuesta transactiva conjugada a ADN de 43 kDA (TDP-43), es el eje central en la patogénesis de las enfermedades que afectan a las motoneuronas. El gen TARDBP codifica la proteína TDP-43, que se encuentra de manera predominante en el núcleo e interacciona con las moléculas de ADN y ARN, participando en la transcripción, "splicing" y posterior transporte de los ARN (79). Habitualmente, el TDP-43 interviene en la producción de proteínas regulando cómo se procesa el ARN. Para llevar a cabo esta función debe permanecer en el núcleo celular. Sin embargo, en la ELA, al igual que en otras enfermedades neurodegenerativas, el TDP-43 sale hacia el citoplasma y forma agregados anormales en las neuronas, la glía y el músculo, lo que provoca que se pierda su capacidad para regular las instrucciones que producen las proteínas. Esto significa que las instrucciones pueden contener información que no es necesaria para producir la proteína, llamada exones crípticos, llegando a producir la muerte celular (80). Las mutaciones del gen TARDBP son infrecuentes y no explican la mayoría de los casos de inclusiones citoplasmáticas de TDP-43. Prácticamente todas las mutaciones descritas en TDP-43 asociadas a la ELA son mutaciones dominantes sin sentido que afectan al terminal C-carboxílico rico en glicina, lo cual es suficiente para inducir la neurodegeneración (81). Aunque las mutaciones de TARDBP son raras en la ELA, la agregación patológica de la proteína 43 de unión al ADN TAR (TDP-43) en las neuronas motoras y regiones cerebrales afectas se encuentran hasta en el 97% de los pacientes con ELA (82).

 De manera similar a otras proteínas relacionadas con enfermedades neurodegenerativas, al igual que la proteína tau o la alfa-sinucleína, los agregados

patológicos de TDP-43 se caracterizan por la fosforilación, en primer lugar, seguida de la ubiquitinación. Respecto a la fosforilación, esta se relaciona siempre con un mal plegamiento de la proteína TDP-43 y las intervenciones sobre este proceso ha demostrado alterar la toxicidad de la proteína. Sin embargo, los resultados obtenidos en los estudios han demostrado que existen resultados contradictorios sobre si la fosforilación del TDP-43 favorece o detiene la agregación y la toxicidad consecuente (83-85). Por ello, la fosforilación puede considerarse un buen marcador para evaluar la eficacia de las terapias dirigidas a modificar la proteína TDP-43 mal plegada, aunque tiene un valor incierto como objetivo terapéutico. En cuanto a la ubiquitinación, los efectos que produce en la proteína TDP-43 no están nada claros, ya que por una parte no influye en la degradación de la proteína TDP-43 acumulada en el citoplasma (86), mientras que en otros casos parece que si tiene cierto efecto (87).

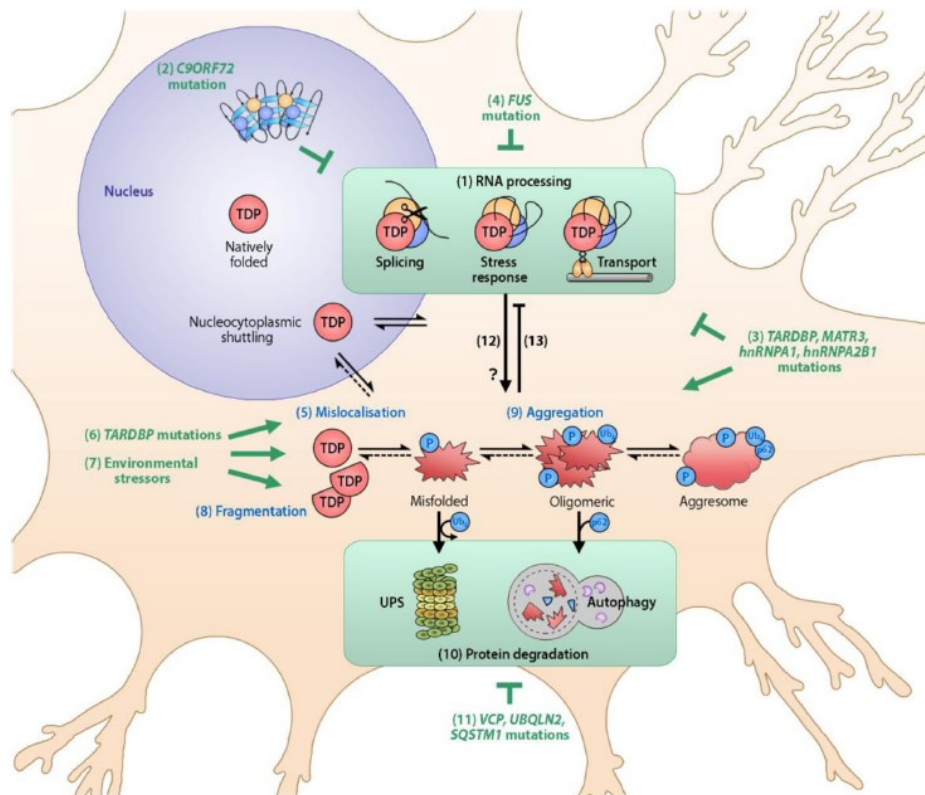
También se han obtenido resultados contradictorios sobre el efecto de eliminar las cadenas de ubiquitina. La inhibición de la deubiquitinasa USP14 promueve la eliminación de TPD-43 (88), mientras la disminución de la deubiquitinasa UBPY aumentó la toxicidad de los agregados de TDP-43 (86).

Otros genes relacionados con el procesamiento génico e implicados en la alteración del metabolismo del ARN y ADN son el gen FUS y el gen C9orf72. Las mutaciones que afectan al primero de ellos, de manera similar a lo que sucede con TDP-43, van a producir una translocación anómala al citoplasma acumulándose en forma de gránulos de estrés (89), sin saber con certeza los mecanismos por los cuales FUS resulta citotóxica.

Respecto al gen C9orf72, algunos estudios han demostrado que el exceso de repeticiones se relaciona con una pérdida de función, al observar que estos pacientes tienen una reducción de los niveles de ARN de hasta el 50% (90).

Por otro lado, los portadores de la expansión han presentado un exceso de agregados de ARN en la corteza cerebral y la médula espinal sugiriendo un mecanismo de ganancia tóxica de función (17).

Figura 2. Proteinopatía TDP-43 y su relación con la patogénesis de la ELA (91). (Reproducida con permiso de *Neurotherapeutics*).



4.2 Alteración de la proteostasis

Otros de los mecanismos implicados en la fisiopatología de la ELA son la alteración de las proteínas implicadas directamente en la proteostasis, como son el sistema ubiquitina-proteasoma y la hiperactivación de la autofagia contribuyendo a la pérdida de homeostasis neuronal.

El sistema ubiquitina-proteasoma y la autofagia normalmente sirven para mantener el equilibrio entre la formación y la eliminación del TDP-43. Sin embargo, en la ELA estos sistemas de degradación de proteínas no logran prevenir la acumulación de TDP-43, favoreciendo así la formación de proteínas de gran tamaño llamadas agresivos (91).

Parece que la homeostasis de las motoneuronas en la ELA podría verse más comprometida en los casos de disfunción del sistema ubiquitina-proteasoma que en los desórdenes de la autofagia. Algunos de los genes implicados en la degradación proteica

son: 1) la ubiquilina 2, implicada en la protéolisis del proteasoma. Esta proteína podría intervenir en los mecanismos finales de degeneración de las motoneuronas, ya que se han encontrado inclusiones de ubiquilina 2 en pacientes que no presentaban alteraciones en el gen de dicha proteína (92); 2) la proteína con contenido de valosina, la cual participa en la degradación a nivel proteasomal y autofágico (93); 3) la proteína cargada 2b del cuerpo multivesicular, optoneurina y fosfatidilinositol 3,5-bifosfato 5 fosfatasa se han relacionado con casos infrecuentes de ELA (94-96).

4.3. Defectos en el transporte axonal y en el citoesqueleto

El transporte axonal constituye un aspecto clave en el buen funcionamiento de las motoneuronas, de tal manera que las alteraciones en la estructura y dinámica del citoesqueleto juegan un papel fundamental en la patogénesis de la ELA. Se han identificado algunas mutaciones en genes implicados en dicha acción, como es la tubulina alfa 4A (97) y la profilina 1 (98). Estas mutaciones inducen defectos en el citoesqueleto y/o en los microtúbulos, afectando a la capacidad de regeneración de las motoneuronas.

4.4. El estrés oxidativo

La enzima superóxido dismutasa 1 (SOD1) es la principal enzima antioxidante neuronal encargada de proteger a las células de los efectos dañinos de los radicales libres. Una alteración en la actividad de la SOD1 causaría aumento de radicales libres conduciendo al estrés oxidativo con el consiguiente daño celular que produciría la muerte de la neurona. Las alteraciones en el plegamiento de SOD1 no aparecen de manera exclusiva en las formas mutantes, sino que, en condiciones de estrés oxidativo, la proteína SOD1 nativa tiende a desarrollar un plegamiento y agregación aberrantes de manera similar a la proteína mutada (16). Estos hallazgos sugieren que la proteína SOD1 podría tener un papel en las formas esporádicas de la enfermedad, contribuyendo en la patogenia una vez que se ha instaurado el estrés celular.

4.5. Excitotoxicidad

Una de las primeras teorías propuesta como mecanismo patogénico de la ELA fue la excitotoxicidad mediada por glutamato, principal neurotransmisor utilizado por las neuronas para generar las señales excitadoras. Los niveles suprafisiológicos de este neurotransmisor en el espacio postsináptico llegan a ser tóxicos, provocando una alteración en la homeostasis de calcio, favoreciendo la entrada excesiva de calcio al

interior de la neurona, así como una producción exagerada de radicales libres, lo cual activa cascadas de señalización que finalmente conllevan a la muerte neuronal.

La elevación de calcio también produce un daño en las mitocondrias al producirse una formación desmesurada de radicales libres. Se han observado niveles incrementados de glutamato en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con ELA (99), mientras que en otros pacientes se ha demostrado la presencia de una hiperexcitabilidad motora en estadios presintomáticos de la enfermedad (100). A pesar de la evidencia disponible, resulta difícil saber si el daño que se produce secundario a la excitotoxicidad es un mecanismo primario o bien aparece como consecuencia del fracaso en la homeostasis neuronal.

4.6. Disfunción mitocondrial

Las mitocondrias son esenciales para la supervivencia celular, ya que intervienen en la obtención de energía para las células, amortiguan el calcio intracelular y regulan la apoptosis. Aunque no se conoce bien el mecanismo asociado al efecto de la disfunción mitocondrial, sí que se sabe que la mitocondria participa en diferentes procesos implicados en la afectación de las motoneuronas: 1) la excitotoxicidad producida por glutamato provoca daño mitocondrial al disminuir su capacidad para amortiguar el calcio (101); 2) la generación de radicales libres que favorece el estrés oxidativo, el cual produce un fallo en la cadena respiratoria mitocondrial y, consecuentemente, la pérdida neuronal (102); 3) la alteración del transporte axonal interfiere en el tránsito normal de las mitocondrias a través del axón (101). Todo esto le otorgaría a la mitocondria un papel importante como causa y/o consecuencia del proceso patológico, ya que interviene en tres de los principales procesos fisiopatológicos.

4.7. Neuroinflamación y autoinmunidad

La neuroinflamación es una característica común a muchas enfermedades neurodegenerativas, incluida la ELA. El hallazgo más característico es la activación de la microglía y la astrogliosis del sistema nervioso central, la presencia de linfocitos T periféricos y macrófagos, y una producción excesiva de citoquinas inflamatorias que conlleva un daño progresivo de la motoneurona (103). Estos hallazgos se han observado tanto en los casos esporádicos de ELA (104), como en los casos asociados a mutaciones genéticas específicas, como SOD1 (105), C9orf72 (106), y TDP-43 (107).

El papel de la inmunidad en la ELA es complejo, ya que intervienen múltiples tipos de células y, algunos de ellos, influyen en la progresión de la enfermedad. Diferentes estudios sugieren que en las fases tempranas de la ELA el sistema inmunitario juega un papel beneficioso, promoviendo la reparación neuronal en las zonas dañadas. Sin embargo, a medida que avanza la enfermedad se ha observado que el efecto puede ser deletéreo. En un estudio de cohortes longitudinal se ha observado que cambios en el número total de leucocitos, neutrófilos y linfocitos T CD4 se relacionan de manera significativa con la progresión de la enfermedad, aunque si estas células desempeñan un papel patógeno positivo o negativo en la progresión de la enfermedad aún no está claro (104).

4.8. Estudio metabolómico

Como se acaba de revisar, la fisiopatología de la ELA es muy compleja y todavía queda mucho por estudiar. Es por ello por lo que se han comenzado a realizar estudios sobre la metabolómica. Esta consiste en el estudio integral de los metabolitos, cuyo objetivo es identificar biomarcadores en la ELA que ayuden a entender mejor, tanto la fisiopatología como la evolución o la respuesta a fármacos. Uno de los estudios más recientes ha demostrado que en la ELA se produce una desregulación del metabolismo lipídico en múltiples vías, como son las alteraciones de la β -oxidación, la bioenergética mitocondrial y la compleja señalización lipídica. Esto podría permitir detectar de manera precoz los cambios metabólicos en los nervios motores y en la médula espinal (108). Además del estudio metabolómico en plasma, se ha visto que también se puede realizar en las lágrimas. Khanna y col. han observado como el estudio de metabolitos en la lágrima de los pacientes permite diferenciar la ELA bulbar de la espinal (109). Aunque este campo todavía está en fase de desarrollo nos podrá aportar información relevante en el futuro.

5. CLÍNICA (FORMAS CLÍNICAS Y FENOTIPOS)

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que se caracteriza por la degeneración y muerte de las neuronas motoras. Las alteraciones biológicas de la enfermedad comienzan antes de la aparición de las primeras manifestaciones clínicas, ya que es necesario la pérdida de un gran número de motoneuronas para que aparezcan los síntomas. Esto puede deberse a la reserva neuronal y a la eficacia de los sistemas

compensadores de reinervación por parte de las neuronas motoras sanas adyacentes a las enfermas (110). Existen muchos fenotipos motores diferentes de ELA y se clasifican en función de la afectación relativa de la motoneurona superior o la motoneurona inferior (**Figura 3**), así como en función de la diferente afectación regional. Es importante reconocer estos fenotipos ya que la esperanza de vida será variable en función de la afectación que predomine (111). La variabilidad de los síntomas iniciales dificulta la detección precoz de la enfermedad, ya que se pueden confundir fácilmente con otras patologías.

La heterogeneidad es un aspecto fundamental bien reconocido en la ELA y viene determinada por 3 aspectos: el lugar de inicio de los síntomas, la diferente afectación de la neurona motora superior o inferior y el diferente ritmo de progresión.

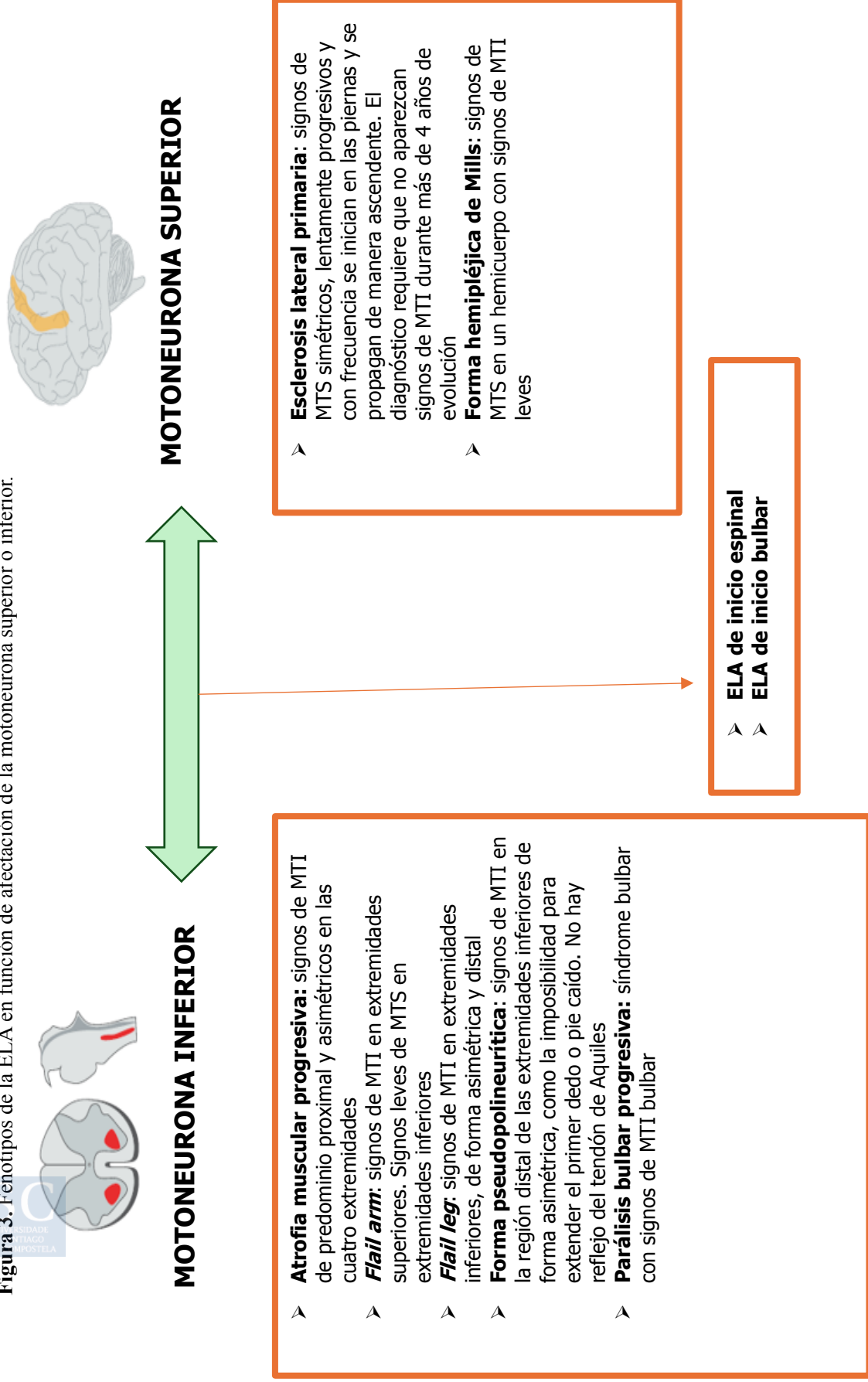
Una de las primeras premisas que debemos tener en cuenta es que la presentación clínica es muy variable. Los síntomas iniciales pueden involucrar a cualquier segmento del cuerpo (bulbar, cervical, torácico o lumbosacro). Normalmente el inicio de los síntomas afecta a un grupo muscular a nivel distal (lo más típico, a las manos o a los pies) y posteriormente se produce una propagación a los grupos musculares adyacentes de manera progresiva (112).

Una encuesta reciente de pacientes con ELA encontró que en el 85% de los casos tenían un inicio focal de los síntomas, progresando posteriormente hacia el lado contralateral y luego a los segmentos anatómicos adyacentes (113). El esfínter urinario y los músculos extraoculares suelen estar intactos, aunque cada vez se está viendo una mayor disfunción autonómica en la ELA, como, por ejemplo, la urgencia y la incontinencia urinaria (114)

El inicio a nivel espinal con afectación de los músculos de las extremidades es la forma que ocurre con mayor frecuencia (aproximadamente en dos tercios de los pacientes). La clínica suele comenzar a nivel distal y de manera asimétrica.

En segundo lugar, está la ELA de inicio bulbar, donde se ven afectados los músculos orofaríngeos y los linguales (en un tercio de los pacientes). Lo más característico es la presencia de disartria (pudiendo llegar a la anartria), la disfagia y la sialorrea, y secundariamente a todo esto, caquexia y neumonías por broncoaspiración. La afectación

Figura 3. Fenotipos de la ELA en función de afectación de la motoneurona superior o inferior.



de la musculatura respiratoria como forma de inicio de la enfermedad sigue siendo una entidad rara. Además, existen una serie de subtipos poco comunes en los que la debilidad tiende a limitarse a una zona en concreto.

Uno de estos subtipos es la diplegia braquial amiotrófica (también conocida como *flail arm* o síndrome de Vulpian-Bernhardt) que se caracteriza por la afectación de las extremidades superiores de manera simétrica y proximal con progresión distal y una afectación predominante de la motoneurona inferior, por lo que la debilidad será el síntoma principal. Sin embargo, entre un 27-77% de los pacientes acabará teniendo afectación de los miembros inferiores o síntomas bulbares. Es más frecuente en varones (proporción hombre:mujer de 4:1) y se asocia a una supervivencia más prolongada (115, 116).

En el sentido opuesto está el fenotipo *flail leg*, donde existe una debilidad progresiva, asimétrica y predominante de la motoneurona inferior. Los síntomas más precoces son la imposibilidad para extender el primer dedo o el pie caído.

Cuando la afectación es distal, bilateral y no hay reflejo del tendón de Aquiles se conoce como la forma pseudopolineurítica. A diferencia del fenotipo *flail arm* no existen diferencias entre sexos y la demencia frontotemporal asociada es más frecuente (4% frente al 1,4%) (115, 116).

Otras variantes fenotípicas raras de la ELA incluyen a la parálisis bulbar progresiva (PBP) y la ELA hemipléjica. La PBP presenta síntomas bulbares (disartria, disfonía y disfagia) con signos de neurona motora inferior bulbar (atrofia y fasciculaciones de la lengua) acompañados de labilidad emocional. Pueden llegar a ser incapaces de comer o hablar, lo que aumenta el riesgo de asfixia y neumonía. La debilidad de los miembros es menos prominente que en otros fenotipos.

Respecto a la ELA hemipléjica (también conocida como síndrome de Mills) presenta una afectación predominante de las motoneuronas superiores de un hemisferio del cuerpo, la cual se caracteriza por una rigidez y torpeza en la realización de los movimientos que predominan en un hemicuerpo (117-120).

Finalmente, existen dos fenotipos que están definidos por la motoneurona que está afectada: la atrofia muscular progresiva (afectación de la motoneurona inferior) y la

esclerosis lateral primaria (fallo en la motoneurona superior). Estos fenotipos se describirán posteriormente.

Otro factor que contribuye a la heterogeneidad fenotípica es el diferente grado en que se ven afectadas las motoneuronas. De manera habitual, la exploración neurológica muestra disfunción de la motoneurona superior y/o la inferior, pero la contribución de cada una de ellas es variable entre los pacientes. Lo primero es saber diferenciar los síntomas que predominan en función de la motoneurona que está afectada:

5.1. La motoneurona inferior

- La debilidad muscular: es el síntoma más relevante. Se valora por el test muscular manual que gradúa la debilidad de 0 a 5. Para ello el examinador ejerce fuerza contra resistencia a la contracción voluntaria del paciente (**Tabla 2**). La fuerza de prensión de las manos puede valorar con un dinamómetro manual.

Tabla 2. Escala de valoración del Test Muscular Manual

0: Ausencia completa de contracción muscular visible ni palpable
1: Contracción muscular sin movimiento
2: Movimiento incompleto contra gravedad
3: Movimiento completo contra gravedad, pero imposibilidad de realizar fuerza contra resistencia.
4: Disminución de la fuerza contra resistencia
5: Fuerza muscular normal

La atrofia muscular producida por la pérdida progresiva de las fibras musculares. Es más evidente en las manos (sobre todo en la eminencia tenar y en los músculos interóseos), en la lengua y en las piernas. A medida que avanza la atrofia, puede llegar a producir una parálisis muscular, y, si afecta a la musculatura respiratoria, a menudo causa la muerte debido a una insuficiencia respiratoria.

Las fasciculaciones consisten en movimientos involuntarios de pequeñas fibras musculares de manera rítmica, pero sin llegar a producir un movimiento específico de una parte del cuerpo. Las fasciculaciones de la lengua las suelen sufrir un tercio de los pacientes con ELA. No son patognomónicas de la ELA, ya que pueden aparecer en otras enfermedades neurológicas, así como en situaciones de falta de sueño, exceso de ejercicio

físico, ansiedad, estrés o cafeína. También pueden aparecer calambres musculares que se diferencian de las fasciculaciones en que son contracciones involuntarias dolorosas.

La hipotonía y arreflexia es característica en el fenotipo atrofia muscular progresiva, pero en la ELA clásica lo más característico es la presencia de reflejos exaltados en las zonas con debilidad muscular.

5.2. La motoneurona superior

La debilidad muscular, a diferencia de la afectación de la motoneurona inferior, es más leve y se debe al desuso, más que a la propia muerte de las neuronas motoras. Por ello, suele debutar como menor habilidad para realizar tareas, mientras que la fuerza muscular general puede ser normal.

La espasticidad aparece como consecuencia de la ausencia de relajación de los músculos antagonistas en los movimientos en que participan grupos musculares antagonistas. Esta característica se conoce como fenómeno de navaja, en donde al realizar el movimiento aparece una resistencia anormal al inicio que luego cede bruscamente. En las extremidades superiores predomina en los flexores y en las inferiores en los extensores.

La hiperreflexia ocurre cuando los músculos esqueléticos tienen una respuesta refleja aumentada ante la estimulación de un reflejo osteotendinoso. Son característicos una serie de reflejos patológicos: el signo de Babinski (extensión del primer dedo del pie, acompañado generalmente de la apertura en abanico de los demás dedos ante la estimulación plantar del pie) y el signo de Hoffmann (flexión de los dedos al percutir en la cara palmar del pulpejo del dedo medio o pinzando la uña del dedo pulgar o medio de la mano estando esta semiflexionada).

La labilidad emocional se define por la presencia de accesos de risa o lloro de forma incontrolada ante mínimos o nulos estímulos emocionales. Es un hallazgo frecuente en la PBP.

Tabla 3. Diferencias entre la afectación de la motoneurona superior y la inferior (adaptado de Sánchez Medina, et al. [121]).

	Motoneurona superior	Motoneurona inferior
Atrofia	Leve (desuso)	Severa (precoz)
Tono muscular	Aumentado (espasticidad)	Disminuido (flacidez)
Debilidad	Leve a moderada	Severa
Reflejos musculares	Hiperreflexia (clonus)	Hiporreflexia o arreflexia
Reflejos patológicos	Signo de Babinski Signo de Hoffman	Ausentes
Fasciculaciones	Ausentes	Presentes
Distribución del déficit motor	Global, generalmente hemicorporal	Troncular, radicular, en músculos individuales o difusa

En la ELA clásica, la afectación de las motoneuronas se distribuye entre la motoneurona superior y la inferior (**Tabla 3**), con un ligero predominio de la motoneurona inferior (122).

En los extremos del espectro de fenotipos de la ELA se encuentran dos formas raras, como la esclerosis lateral primaria (PLS) que se presenta como un trastorno puro de la motoneurona superior y la atrofia muscular progresiva (PMA) que se caracteriza por la afectación de la motoneurona inferior. A diferencia de la ELA típica, en la PLS los síntomas son simétricos, lentamente progresivos y con frecuencia se inician en las piernas y se propagan de manera ascendente (123, 124). La PMA se asemeja más a la ELA típica en el patrón y en la tasa de propagación de los síntomas, pero un subgrupo de pacientes puede tener una progresión más lenta de la enfermedad (125, 126).

A los dos determinantes anatómicos del fenotipo motor (el lugar de inicio y la afectación de la motoneurona superior o inferior), existe un tercer factor implicado: la tasa de progresión. En la ELA, la tasa de progresión suele ser lineal, pero con frecuencia es muy variable entre los diferentes pacientes. En un estudio retrospectivo se ha observado una supervivencia media más corta en los fenotipos clásico (53,7 meses) y bulbar (44,3 meses) en comparación con la PLS (103,3 meses) y la PMA (85,4 meses) de manera significativa. En el subgrupo de PLS la supervivencia fue 59 meses más larga que en la ELA bulbar (127, 128).

Sumado a todo esto, la edad, el sexo y la genética también contribuyen a la heterogeneidad fenotípica. Las mujeres de edad avanzada pueden desarrollar ELA de inicio bulbar con mayor frecuencia, mientras que en los hombres mayores pueden debutar con la afectación de la musculatura respiratoria. Entre los pacientes más jóvenes, la ELA

clásica o la variante *flail arm* son más frecuentes en varones, mientras que la PLS aparece de manera indistinta en ambos sexos (129). Para finalizar, un estudio reciente de registros alemanes y chinos sugiere que los fenotipos pueden variar globalmente entre las diferentes poblaciones. En este análisis se observó que los pacientes alemanes con ELA tenían mayor edad, mayor proporción de ELA de inicio bulbar y una proporción más pequeña entre hombres y mujeres en comparación con los pacientes chinos (130).

Aunque clásicamente se ha considerado a la ELA como una enfermedad que afecta de manera selectiva al sistema motor, está demostrado que se trata de una enfermedad multisistémica en donde el déficit motor es lo más destacable, pero también están presentes manifestaciones no motoras que afectan a otras regiones del cerebro, como son los lóbulos frontal y temporal. El espectro clínico es amplio e incluyen desde un deterioro cognitivo, conductual, déficits en la cognición social o deterioro del lenguaje que puede estar presente entre el 35-50% de los pacientes con ELA (131, 132), hasta una DFT, la cual puede aparecer en aproximadamente el 15% de los pacientes con ELA (133). En la mayoría de los casos estas alteraciones están presentes desde el inicio de la enfermedad y parece que se asocian a una evolución más rápida y menor supervivencia (134, 135).

Los análisis de redes de la resonancia magnética cerebral demuestran una alteración generalizada de las redes motoras y extramotoras. Específicamente, la conectividad estructural anormal se correlaciona con el deterioro motor, mientras que la conectividad funcional alterada está en relación con cambios en la cognición y el comportamiento (136).

Los pacientes con ELA experimentan una alteración del lenguaje, tanto en la fluidez como en la memoria, pero la memoria a largo plazo y los dominios espaciales permanecen intactos. Respecto a la fluidez verbal, se considera un marcador sensible de la ELA, incluso aunque aparezca después de la disfunción motora bulbar.

Los pacientes con ELA también experimentan un deterioro social y cognitivo, que incluye apatía, desinhibición, irritabilidad, pérdida de empatía, perseveración, menor preocupación por la higiene y cambios en los hábitos alimentarios. Debido a que estos síntomas no se han analizado de manera exhaustiva en los estudios, con frecuencia es un ámbito que no se estudia por parte de los clínicos. Finalmente pueden aparecer alteraciones anímicas, como ansiedad o depresión, así como alteraciones del sueño (133).

Algunas características del paciente, como la presencia de mutación en el gen C9orf72, la ELA de inicio bulbar, la disartria, la historia familiar de ELA o fenotipos donde predomina la afectación de la motoneurona superior tienen un alto riesgo de deterioro cognitivo, siendo los dos primeros (mutaciones en C9orf72 y la ELA bulbar) grandes predictores de demencia frontotemporal en la ELA (137). Es importante pensar en estos factores, ya que la presencia de estos puede ayudar a anticipar el desarrollo del deterioro cognitivo.

Este nuevo concepto de la ELA como un trastorno multisistémico hace hincapié en la importancia de controlar el deterioro cognitivo y los problemas neuropsicológicos. El deterioro cognitivo puede manifestarse en pacientes sin alteraciones cognitivas en el momento del diagnóstico y parece que se relaciona con el empeoramiento de la función motora. Por lo tanto, existe una necesidad creciente de incorporar la evaluación de la función cognitiva durante el proceso diagnóstico de la ELA. Es importante que, cuando aparezcan estos síntomas, de manera precoz se debe abordar con el paciente el tema sobre sus preferencias de atención al final de la vida para garantizar que el paciente pueda desempeñar un papel activo en estas decisiones.

6. DIAGNÓSTICO

El proceso para llegar al diagnóstico de la ELA es difícil, ya que no existe una prueba específica que permita confirmar o descartar la enfermedad por completo, sumado a la amplia heterogeneidad clínica. De hecho, el tiempo medio de diagnóstico desde el inicio de los síntomas es de 10-16 meses (138).

El diagnóstico se basa fundamentalmente en la clínica, la exploración física y diferentes pruebas complementarias que ayuden a demostrar la afectación de la motoneurona inferior con o sin afectación de la motoneurona superior, descartando al mismo tiempo patologías que puedan simular la enfermedad (como puede ser una mielopatía compresiva o neoplasias del tronco del encéfalo).

Los diferentes aspectos de la clínica, incluidos sus fenotipos, y la exploración física característicos de la ELA se han comentado en el anterior apartado. Respecto a las pruebas complementarias que se deben realizar durante el diagnóstico se incluyen las siguientes:

6.1. Analítica de sangre

Se recomienda realizar a todos los pacientes un estudio analítico general que incluya hemograma, bioquímica completa, reactantes de fase aguda (como la VSG y la PCR), hormonas tiroideas, vitamina B₁₂, ácido fólico, proteinograma y anticuerpos antinucleares (ANA). Esto ayuda a descartar otros trastornos que pueden simular síndromes de neuronas motoras, comorbilidades o complicaciones de la enfermedad.

6.2. Estudios neurofisiológicos

El *gold standard* es la realización de una electromiografía, con la cual se puede estudiar la afectación de la motoneurona inferior. Lo más característico es encontrar una fibrilación o unas ondas positivas que reflejan la presencia de fibras musculares denervadas. Secundariamente, se produce una reinervación colateral lo que se traduce en la electromiografía con la aparición de potenciales de unidad motora de mayor amplitud y complejidad, es decir, de mayor duración y un aumento de la incidencia de polifasia. Otro criterio característico de la ELA es la normalidad de la conducción sensitiva. Finalmente, debido a la mayor excitabilidad de la motoneurona, aparecen unos potenciales espontáneos conocidos como fasciculaciones.

La principal ventaja de la electromiografía es que permite detectar la afectación de la motoneurona inferior de manera más precoz que la pérdida de función muscular, por lo que es más sensible que la presencia de atrofia muscular para el diagnóstico de la ELA (139, 140).

6.3. Estudios de neuroimagen

La técnica de elección es la resonancia magnética (RM), la cual está dirigida principalmente para descartar lesiones que simulan unos síntomas similares a la ELA. La RM cerebral suele ser normal, aunque en ocasiones se puede observar un aumento de intensidad en los haces corticoespinales en las secuencias T2 y FLAIR (141-143).

6.4. Otras pruebas complementarias

Según la sospecha clínica, en casos seleccionados se podrán realizar una punción lumbar para estudio del líquido cefalorraquídeo, biopsia de nervio/músculo y determinaciones analíticas específicas como anticuerpos antigangliósido, estudios serológicos (Borrelia, VIH), anticuerpos antirreceptores de acetilcolina/antiMuSK,

marcadores tumorales, anticuerpos onconeuronales, metales pesados y estudios genéticos en casos familiares o con rasgos clínicos atípicos.

6.5. Criterios diagnósticos de consenso en la ELA

A pesar de todas las pruebas referidas, ninguna es concluyente por sí sola para realizar un diagnóstico definitivo de ELA (144). Por ello, de manera progresiva han surgido una serie de criterios diagnósticos para facilitar el diagnóstico de la enfermedad (**Tabla 4**).

Los criterios diagnósticos originales de El Escorial (145) se basaban en la identificación simultánea de los signos de la motoneurona superior y de la inferior en una o más de las cuatro regiones del cuerpo (bulbar, cervical, torácica y lumbosacra), clasificando a los pacientes en 4 categorías (definitiva, probable, posible y sospecha) en función del grado de disfunción clínica y de la extensión. El principal problema es que carecía de una sensibilidad adecuada, de tal manera que pacientes etiquetados como probable o posible ELA acababan progresando hasta desarrollar una ELA definitiva. Aunque el enfoque de la clasificación de El Escorial puede ser confuso y retrasar el diagnóstico tiene utilidad porque proporciona información pronóstica, ya que aquellos pacientes etiquetados de ELA definitiva progresan más rápido que el resto (120, 146).

Posteriormente surgieron los criterios revisados de El Escorial (147) para mejorar la sensibilidad diagnóstica. Estos criterios eliminaban el término de ELA sospechosa e incluían una nueva categoría: ELA probable con apoyo de datos de laboratorio. Esta categoría incluye datos de la electromiografía (deben estar presentes signos de motoneurona inferior en ≥ 2 regiones), lo cual ha permitido integrar los hallazgos clínicos con los datos electromiográficos, mostrando un alto grado de especificidad. El principal problema es que la alteración en la electromiografía no aparece de manera precoz en todos los casos, lo que dar lugar a un retraso diagnóstico.

Más tarde comenzaron a aplicarse los criterios de Awaji (148), los cuales tienen en cuenta los hallazgos electrofisiológicos del electromiograma, considerando la presencia de fasciculaciones como un marcador sustituto de los signos clínicos de afectación de la motoneurona inferior. El beneficio diagnóstico de los criterios de Awaji parece que fue más marcado en los pacientes con ELA de inicio bulbar.

El principal problema que presentan los criterios de El Escorial y los de Awaji es la baja sensibilidad, lo que impide realizar un diagnóstico precoz. También se ha visto que

existe una variabilidad interobservador nada desdeñable, así como una falta de correlación con la progresión de la enfermedad y una baja capacidad para identificar los diferentes fenotipos de la ELA. Además, la disfunción cognitiva y conductual se ha convertido en una manifestación clínica común en la ELA, la cual no está contemplada en los criterios diagnósticos originales. Por ello, en el año 2019 se elaboraron los criterios *Gold Coast*, que permiten simplificar los criterios y realizar un diagnóstico más temprano (149).

Los criterios *Gold Coast*, definen a la ELA de la siguiente manera:

Deterioro motor progresivo, documentado por antecedentes o evaluaciones clínicas repetidas y precedido por una función motora normal.

Síntomas y signos de la motoneurona superior e inferior en ≥ 1 región o síntomas y signos de la motoneurona inferior en ≥ 2 regiones.

Exclusión neurofisiológica, por imagen o anatomopatológica de otras enfermedades que pudieran justificar los síntomas.

La llegada de estos nuevos criterios facilita el diagnóstico temprano y definitivo de la ELA al simplificar las categorías previas (definitiva, posible y probable) en una sola entidad.

La sensibilidad diagnóstica de los criterios de *Gold Coast* se mantuvo independientemente de la duración de la enfermedad, del estado funcional o de la región de inicio y, en general, es ligeramente superior a la de los criterios diagnósticos previos de El Escorial y Awaji (sensibilidad del 92% frente al 88,6% y 90,3%, respectivamente).

En los fenotipos atípicos de ELA, como la atrofia muscular progresiva y la esclerosis lateral primaria, los criterios de *Gold Coast* mostraron mayor sensibilidad y especificidad (150).

Tabla 4. Criterios diagnósticos de la ELA.

	Criterios “El Escorial” (145)	Criterios revisados “El Escorial” (Airie House) (147)	Criterios Awaji (148)	Criterios Gold Coast (149)
ELA definitiva	Signos de MTS y MTI en región bulbar y \geq dos regiones espinales o signos de MTS y MTI en \geq tres regiones espinales	Signos de MTS y MTI en región bulbar y \geq dos regiones espinales o signos de MTS y MTI en \geq tres regiones espinales	Signos clínicos o NF de MTS y MTI en región bulbar y \geq dos regiones espinales o signos de MTS y MTI en \geq tres regiones espinales	Categoría eliminada
ELA probable	Signos de MTS y MNI en \geq dos regiones (obligatorio algún signo de MTS rostral a signo de MTI)	Signos de MTS y MTI en \geq dos regiones (obligatorio algún signo de MTS rostral a signo de MTI)	Signos clínicos o NF de MTS y MNI en \geq dos regiones (obligatorio algún signo de MTS rostral a signo de MTI)	Categoría eliminada
ELA probable con apoyo de laboratorio	No incluida	Signos de MTS y MTI en 1 región o signos solo de MTS en \geq 1 región + signos de MTI en EMG en \geq 2 regiones	Categoría eliminada	Categoría eliminada
ELA posible	Signos de MTS y MTI en \geq 1 región; o signos de MTS en \geq 2 regiones; o signos de MTI rostral a signos de MTS	Signos de MTS y MTI en 1 región; o signos de MTS en \geq 2 regiones; o signos de MTI rostral a signos de MTS**	Signos clínicos o NF de MTS y MTI en \geq 1 región; o signos de MTS en \geq 2 regiones; o signos de MTI rostral a signos de MTS***	Categoría eliminada
ELA sospechosa	Sólo signos de MTI en \geq 2 regiones*	Categoría eliminada	Categoría eliminada	Categoría eliminada
Diagnóstico de ELA	Diferentes categorías diagnósticas	Diferentes categorías diagnósticas	Diferentes categorías diagnósticas	<ul style="list-style-type: none"> • Deterioro motor progresivo, documentado por antecedentes o evaluaciones clínicas repetidas y precedido por una función motora normal • Síntomas y signos de MTS y MTI en \geq 1 región o síntomas y signos de MTI en \geq 2 regiones • Exclusión neurofisiológica, por imagen o anatomopatológica de otras enfermedades

EMG: electromiografía; MTS: motoneurona superior; MTI: motoneurona inferior; NF: neurofisiológicos.

* La afectación de MTS podría demostrarse en autopsia.

** El diagnóstico de ELA probable con apoyo de laboratorio no puede ser demostrado.

*** Se habrán realizado pruebas de laboratorio y neuroimagen para realizar un diagnóstico diferencial.

Actualmente, el diagnóstico de la ELA se basa en un enfoque integral que engloba la clínica, la exploración física y las pruebas complementarias, como la electromiografía. Sin embargo, el diagnóstico sigue siendo subóptimo en muchas ocasiones, motivo por el que se están estudiando una serie de biomarcadores diagnósticos, entre los que se incluyen marcadores en fluidos (sangre y líquido cefalorraquídeo), imágenes (RM) y tomografía de emisión de positrones (PET) y mediciones electrofisiológicas.

Dentro de los biomarcadores de fluidos se encuentran los neurofilamentos, entre los que se incluyen el neurofilamento de cadena ligera (NFL) y la forma fosforilada de la cadena pesada de neurofilamentos (pNFH). Estos son el componente principal del citoesqueleto de los axones mielinizados de las neuronas. Su medición en el líquido cefalorraquídeo y en sangre tiene un alto valor diagnóstico y pronóstico en el diagnóstico precoz y diferencial de la ELA. Aunque las concentraciones en plasma son más bajas que en el líquido cefalorraquídeo, el plasma es más accesible y se puede medir de manera fiable mediante técnicas ultrasensibles. La elevación de NFL en líquido cefalorraquídeo y plasma se relaciona con una menor supervivencia, mayor progresión y con la presencia de la mutación C9orf72 (151).

Una vez que empieza la enfermedad, las concentraciones séricas del NFL se mantienen estables. Los NF también han demostrado ser útiles en identificar de manera precoz a los pacientes con ELA, ya que tanto en las formas esporádicas como en las familiares se ha objetivado un ascenso de los niveles de los NF entre uno y cinco años antes del inicio de los síntomas (152, 153).

Los niveles séricos de NFL también van a variar en función del sexo (niveles más altos en mujeres, sobre todo en la ELA de origen bulbar) y de la motoneurona que esté afectada, siendo más altos en los pacientes que presentan al mismo tiempo degeneración de la motoneurona superior e inferior, a pesar de que la concentración en plasma del NFL tiene una correlación más fuerte con la afectación de la motoneurona superior (154). Debido a que los NFL elevados son característicos de las enfermedades neurodegenerativas en general, por sí solos tienen un valor incierto en el diagnóstico y pronóstico de la ELA, pero sí que son útiles cuando se combinan con otros métodos.

En los fluidos también se han estudiado diferentes marcadores de neuroinflamación (155), entre las que se incluyen la quitinasa quitotriosidasa 1 (CHIT-1) y proteínas similares a quitinasa, como la proteína 1 similar a quitinasa 3 (YKL-40) y proteína 2

similar a quitinasa 3 (CHI3L2). Estas aumentan en el líquido cefalorraquídeo a medida que avanza la enfermedad. Los niveles de CHIT-1 e YKL-40 se correlacionan con la gravedad y la tasa de progresión de la enfermedad, ya que los pacientes que presentan una progresión más rápida tienen niveles más elevados (156). Sin embargo, su uso como biomarcador no está establecido debido a su baja accesibilidad, ya que no se han encontrado diferencias significativas entre los pacientes con ELA y sujetos sanos en los niveles de CHIT-1 en plasma (157).

La prueba de imagen utilizada en el diagnóstico de la ELA es la RM. De rutina no puede diagnosticar la ELA, pero el uso de RM con análisis cuantitativo en la secuencia FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) permite identificar un aumento de intensidad en el tracto corticoespinal y en el cuerpo calloso en los pacientes con ELA (158). Otras técnicas de la RM, como la imagen del tensor de difusión (DTI) o el mapeo cuantitativo de susceptibilidad, permiten detectar cambios en la sustancia blanca, identificar la integridad estructural del haz corticoespinal e incluso se puede medir la acumulación de hierro en la corteza motora (159). También parece que se pueden observar alteraciones precoces, como atrofia cortical y subcortical o cambios en la sustancia blanca, en pacientes jóvenes asintomáticos portadores de la expansión C9orf72 (160).

Aunque no se trata un biomarcador específico de la enfermedad, el uso de diferentes trazadores en la PET (18F-fluorodesoxiglucosa para estudiar el metabolismo cerebral) (161) y el 11C-PBR28 para la activación glial (162) puede ser útil en aportar nuevos conocimientos sobre el mecanismo de la enfermedad, así como en investigaciones futuras.

Las medidas electrofisiológicas son otras técnicas que permiten evaluar las conexiones cerebrales y espinales. Entre ellas se incluyen la estimulación magnética transcraneal (permite detectar la hiperexcitabilidad), el índice de unidades motoras (detecta la disminución de las unidades motoras en músculos clínicamente no afectados) y la miografía por impedancia eléctrica (es útil para obtener información sobre la estructura tisular del músculo). Aunque no se usan en la práctica clínica, los resultados obtenidos en diferentes estudios informan de resultados prometedores, por lo que en el futuro serán técnicas que se incluirán en el proceso diagnóstico de la ELA (163).

Las complicaciones respiratorias asociadas al fracaso respiratorio son una de las causas más frecuentes de hospitalización y muerte en los pacientes con ELA. Por ello,

tanto en el momento del diagnóstico como luego de manera seriada cada 3 meses aproximadamente se debe realizar una evaluación respiratoria. Los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la afectación respiratoria se agrupan en 3 grupos: hipoventilación alveolar, tos ineficaz y alteración en la protección de la vía aérea (164). Para el estudio de estos, disponemos de varias pruebas complementarias.

La espirometría forzada es una de las primeras pruebas en realizar, donde lo más característico es un descenso de la capacidad vital forzada (FVC), con unos valores inferiores al 80%. Sin embargo, la caída de la FVC no se produce hasta que la debilidad diafragmática es significativa. Para mejorar la valoración de la disfunción del diafragma se recomienda determinar la FVC en sedestación y en decúbito, ya que se correlaciona con la fuerza del diafragma. De tal manera que una caída de más del 25% de la FVC al acostarse indica una debilidad diafragmática (165). El valor inicial de la FVC y su evolución son uno de los factores pronósticos más importantes en la ELA (166). De hecho, cuando la FVC es menor del 50% de su valor teórico es un factor pronóstico de predictor de muerte. Por ello, se toma este punto de corte como una de las indicaciones para comenzar con la VNI (167, 168). La principal limitación de la espirometría es que es dependiente del esfuerzo del paciente, por lo que la validez de la misma en los pacientes con enfermedad avanzada y/o afectación bulbar y/o dificultad para movilizarse de sedestación a decúbito es escasa. Por todo esto, aunque lo mejor sería determinar directamente la presión transdiafragmática, existe una opción no invasiva de la medición de la fuerza de los músculos inspiratorios en la boca (presión inspiratoria máxima (PIM)) o en la nariz (presión inspiratoria nasal (SNIP)).

La SNIP es una técnica más sencilla que la PIM, por lo que es más útil en las fases más avanzadas de la enfermedad o cuando el paciente presenta afectación bulbar. Ambas técnicas son más sensibles que la FVC, de manera que detectan de manera precoz alteraciones electromiográficas del diafragma y se correlacionan con la presencia de desaturaciones nocturnas. Además, la SNIP tiene una sensibilidad mayor que la FVC para detectar la hipoventilación y predecir la mortalidad a 6 meses (sensibilidad del 97% con una SNIP <40 cmH₂O frente a una sensibilidad del 58% con una FVC $<50\%$) (168). Los puntos de corte más usados para descartar la debilidad muscular son una PIM superior a 80cmH₂O y una SNIP superior a 60 cmH₂O en mujeres y 70 cmH₂O en varones (168, 169). Llegados a un punto en donde el paciente ya no colabora para realizar las pruebas

mencionadas previamente se puede utilizar la ecografía diafragmática, ya que el grosor del diafragma se correlaciona con los parámetros de función pulmonar y ayuda a predecir el inicio precoz de la ventilación no invasiva (170).

La alteración respiratoria durante el sueño más característica en los pacientes con ELA son la desaturación nocturna y la hipercapnia. Mediante la gasometría arterial basal podemos valorar la hipercapnia diurna, pero esta aparece en fases avanzadas de la enfermedad. Otra característica es la elevación de bicarbonato o un aumento en el exceso de bases. Se ha observado que un exceso de bases >2 mmol/l predice de manera fiable la hipercapnia nocturna y la debilidad de los músculos respiratorios, aunque la $p\text{CO}_2$ diurna sea normal, una vez excluida cualquier causa metabólica (171).

Además, en la ELA puede haber un componente obstructivo asociado con hipotonía de las vías respiratorias superiores y debilidad muscular, produciendo una reducción excesiva de la luz y originando la AOS. Aunque clásicamente no estaba clara la frecuencia de la AOS en los enfermos con ELA, en los estudios más recientes se observa que es una comorbilidad común en estos pacientes.

Boentert y col. encontraron que era más frecuente una AOS leve que una grave (IAH ≥ 5 /hora en el 45,6% frente un IAH ≥ 30 /hora en un 6,8% de los individuos) y hasta en una cuarta parte la AOS se asociaba con hipoventilación nocturna (172).

Sin embargo, Santos y col. observaron que los eventos apneicos disminuían con la duración y la gravedad de la enfermedad debido probablemente a la disminución de la fuerza de la musculatura respiratoria. Este hecho condiciona que se no puedan generar presiones negativas más altas que el volumen de cierre de la vía aérea superior, por lo que a medida que avanza la enfermedad el componente obstructivo es reemplazado por la hipoventilación (173).

El endurecimiento de los músculos de la vía respiratoria superior secundario a la espasticidad, así como el aumento de la estabilidad de la vía aérea superior debido a una pérdida de peso significativa son factores que también contribuyen a que no se desarrolle AOS (174).

La AOS es menos prevalente en los sujetos con afectación bulbar grave, lo que posiblemente refleja el efecto de la atrofia lingual sobre la permeabilidad de la vía aérea superior (172).

La presencia de AOS también influye en la supervivencia de la ELA, ya que se ha demostrado que los pacientes con un IAH ≥ 5 presentan de manera significativa una supervivencia media más corta que los pacientes sin AOS, lo que sugiere que la AOS puede contribuir a la progresión de la enfermedad (175).

Por todo esto, se recomienda realizar al diagnóstico un estudio del sueño para valorar la presencia de desaturaciones nocturnas y eventos apneicos de manera precoz. En los pacientes con ELA la realización de la polisomnografía no estaría indicada de manera general debido a la dificultad para movilizarlos y el disconfort que les genera, a pesar de que dichos enfermos también presentan una alteración de la arquitectura del sueño. Por ello, la recomendación inicial es realizar una poligrafía respiratoria para el estudio de los trastornos respiratorios del sueño, mientras que la polisomnografía quedaría reservada para los casos en que no se consigue un diagnóstico adecuado o no es concordante con la clínica del paciente, así como para el ajuste posterior de la ventilación no invasiva no efectiva (176).

La capnografía transcutánea nocturna ha sido un gran avance, ya que permite monitorizar de manera no invasiva la hipercapnia nocturna, la cual se correlaciona inversamente con la capacidad vital, al igual que el tiempo que la saturación es inferior al 90% durante la noche (CT90) (177). El gradiente alveolo-arterial suele ser normal si no existe patología pulmonar previa.

La tos es un reflejo protector que permite eliminar las secreciones de la vía aérea. Se puede medir de manera no invasiva mediante la determinación del pico flujo de tos (PFT), bien usando un medidor portátil del pico flujo espiratorio (PEF) acoplado a una mascarilla o bien mediante el uso de un neumotacógrafo. Se prefiere utilizar el segundo dispositivo, ya que los medidores del PEF tienden a sobreestimar los valores que son inferiores a 270 L/min (178). Valores inferiores a 160 L/min indican una tos ineficaz, mientras que valores inferiores a 270 L/min sugieren que la tos puede ser ineficaz durante un proceso infeccioso, aunque la tos sea efectiva en fase clínica estable (179).

Las evaluaciones seriadas de los parámetros mencionados son fundamentales para identificar la debilidad de los músculos respiratorios e intervenir de manera precoz. Al igual que también son útiles para identificar de mayor rapidez a aquellos enfermos que pueden precisar un soporte respiratorio, sobre todo la SNIP y el pico de tos (176, 180).

Otro punto fundamental en el diagnóstico de la ELA es el estudio de la afectación cognitiva y conductual. La escala Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS) es una herramienta de cribado para evaluar la alteración cognitiva en diferentes dominios y las manifestaciones conductuales (181). Actualmente existe la validación española de la escala ECAS (182). La incorporación de la escala ECAS tiene un impacto positivo en la atención de los pacientes, al identificar de manera precoz alteraciones que pueden influir en la calidad de vida del paciente y sus cuidadores. Para el diagnóstico de la DFT se utilizan los criterios de Neary (183) o Rascovsky (184). Sin embargo, para aquellos pacientes en los que no se logra el diagnóstico de DFT con los criterios mencionados, los criterios de Strong permiten agrupar a los pacientes con ELA y alteraciones cognitivo-conductuales en tres grupos; ELA con deterioro cognitivo; ELA con deterioro del comportamiento o ELA con deterioro cognitivo y comportamiento combinados. En definitiva, identificar de manera precoz y evaluar de manera periódica los síntomas cognitivos mejora el manejo, el asesoramiento y el pronóstico de la enfermedad.

7. PRONÓSTICO

Aunque la ELA se define como una enfermedad progresiva e irreversible, el pronóstico es variable. Existen una serie de factores pronósticos que son necesarios evaluar tanto al diagnóstico como en el seguimiento con objetivo de poder estimar la supervivencia de los pacientes.

7.1. Escala de calificación funcional de la ELA revisada (ALSFRS-R)

Lo primero que hay que tener en cuenta es que el pronóstico depende de la rapidez de progresión de la enfermedad. Actualmente se utiliza la escala de calificación funcional de la ELA revisada (ALSFRS-R) para monitorizar la progresión (185). Consta de 12 ítems agrupados en cuatro categorías que gradúan discapacidades en las actividades de la vida diaria (**Tabla 5**). Una deficiencia de la escala ALSFRS-R es que, a pesar de la progresión continua de la enfermedad, se puede producir un aumento en la puntuación debido a la mejoría de algunos síntomas de algún subapartado. Para suplir este defecto disponemos de la escala general de discapacidad en ELA de Rasch (ROADS) (186), aunque hoy en día todavía no se usa de manera generalizada.

Tabla 5. Escala de calificación funcional de la ELA revisada (ALSFRS-R) (adaptado de Salas Campos, et al. [185]).

Función bulbar	1. Habla	<p>4: habla normal</p> <p>3: desorden detectable del habla</p> <p>2: inteligible con repetición</p> <p>1: habla + comunicación no vocal</p> <p>0: no habla</p>
	2. Salivación	<p>4: normal</p> <p>3: exceso ligero de saliva, puede haber babeo nocturno</p> <p>2: exceso moderado de saliva; puede haber babeo matinal</p> <p>1: marcado exceso de saliva con algo de babeo</p> <p>0: marcado babeo que requiere limpieza constante con pañuelo</p>
	3. Deglución	<p>4: normal</p> <p>3: ahogos ocasionales</p> <p>2: requiere cambios en la consistencia de la dieta</p> <p>1: necesidad de alimentación suplementaria por tubo</p> <p>0: alimentación enteral o parenteral exclusiva</p>
	4. Escritura	<p>4: normal</p> <p>3: lenta y torpe, pero todas las palabras son legibles</p> <p>2: no todas las palabras son legibles</p> <p>1: coge el bolígrafo, pero no puede escribir</p> <p>0: incapaz de coger el bolígrafo</p>
	5. Manejo del cuchillo u otros dispositivos	
	Función motora fina	a) Con GT*
b) Sin GT**		<p>4: normal</p> <p>3: torpe, pero capaz de realizar todas las manipulaciones de manera independiente</p> <p>2: alguna ayuda con los cierres y broches</p> <p>1: establece a un mínimo su asistencia a los cuidadores</p> <p>0: incapaz de realizar cualquier aspecto de la tarea</p>
6. Vestido e higiene		<p>4: normal</p> <p>3: capaz de autocuidado con eficiencia disminuida</p> <p>2: asistencia intermitente o uso de métodos sustitutos</p>

Función motora gruesa		<p>1: necesidad de ayuda para el autocuidado 0: dependencia total</p> <p>4: normal 3: lento y torpe, pero no necesita ayuda 2: puede girar solo o acomodarse la sábana, pero con gran dificultad 1: puede iniciar el movimiento de giro o ajuste de sábana, pero no puede completarlo 0: es incapaz de realizar el movimiento</p> <p>4: normal 3: dificultad temprana para la deambulación 2: camina con ayuda 1: solo movimiento funcional no ambulatorio 0: sin movimiento de piernas voluntario</p> <p>4: normal 3: lento 2: inestabilidad moderada o fatiga 1: necesita ayuda 0: incapaz de subir escaleras</p> <p>4: sin disnea 3: aparece cuando camina 2: ocurre en ≥ 1 de las siguientes: comer, bañarse o arreglo personal 1: ocurre en reposo (sentado o recostado) 0: dificultad significativa, consideración de uso de soporte respiratorio</p> <p>4: sin ortopnea 3: algo de dificultad para conciliar el sueño, disnea diurna, normalmente no utiliza más de 2 almohadas 2: necesita más de 2 almohadas extras para poder dormir 1: solo puede dormir sentado 0: incapaz de dormir sin asistencia mecánica</p> <p>4: no 3: uso intermitente de VNI 2: uso continuo de VNI durante la noche 1: uso continuo de VNI de día y de noche 0: VMI, con intubación o traqueostomía</p>
Función respiratoria	<p>7. Acostarse y arroparse</p> <p>8. Caminar</p> <p>9. Subir escaleras</p> <p>10. Disnea</p> <p>11. Ortopnea</p> <p>12. Insuficiencia respiratoria</p>	

GT: gastrostomía; VNI: ventilación no invasiva; VMI: ventilación mecánica invasiva

* si más del 50% de la alimentación es por vía oral

** Si el paciente tiene una gastrostomía o si la alimentación es más del 50% por este método

Posteriormente se han desarrollado dos nuevas escalas para estadificar a los pacientes con ELA. Son la escala King (187), la cual estadifica por el número de regiones del cuerpo afectadas e insuficiencia respiratoria, y la escala Milano-Torino (MiToS) (188), en la que las diferentes categorías se definen en función del número de dominios alterados, de manera similar a la ALSFRS-R. La escala King es más útil en las fases tempranas y medias de la enfermedad debido a su mayor sensibilidad en estas fases. Por su parte, la escala MiToS es más efectiva para diferenciar las etapas tardías con mayor precisión (189).

La supervivencia de los pacientes con ELA es muy variada, aunque en la mayoría de los casos suele ser muy rápida. La duración promedio desde el inicio de la enfermedad hasta el fallecimiento es de 3-4 años, aunque alrededor de un 20% de los pacientes sobrevive unos 5 años y hasta un 10% puede llegar a sobrevivir 10 años o más. Determinadas características del paciente (42), como la edad avanzada, el inicio de los síntomas, el sexo, la presencia de demencia frontotemporal, determinadas alteraciones genéticas (como la expansión repetida de C9orf72 (190), o la mutación Ala5Val en el gen SOD1 (19), o el exposoma (46, 47) se ha visto que influyen en la supervivencia de estos pacientes.

7.2. Afectación respiratoria

La afectación respiratoria también influye en el pronóstico de la enfermedad, ya que es una de las principales causas de mortalidad. El pico de tos y el pico flujo espiratorio basal se relaciona con la puntuación obtenida en la escala ALSFRS-R, mientras que la FVC basal se correlaciona más con la tasa de progresión. A lo largo de la enfermedad, la monitorización de la FVC, la FVC en decúbito supino y el pico de tos desempeñan un papel en el pronóstico de la enfermedad, ya que se relacionan con la tasa de progresión y algunos subapartados de la escala ALSFRS-S (191).

A pesar de todo esto, estimar la supervivencia individual sigue siendo un reto difícil de conseguir en el momento actual. Para ello, recientemente se diseñó un modelo validado en la población europea para predecir de manera personalizada la supervivencia sin traqueotomía y sin VNI durante más de 23 horas al día en función de ocho parámetros: el inicio bulbar, edad de inicio, diagnóstico de ELA definitiva mediante los criterios de El Escorial, tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, la FVC, la tasa de

progresión medida mediante el cuestionario ALSFRS-S, la coexistencia de DFT y la presencia de expansión de repetición de C9orf72 (146). El modelo sirvió para definir cinco grupos con distintos tiempos medios observados de evolución desde el inicio de los síntomas (muy corto, corto, intermedio, largo y muy largo).

En general, realizar un pronóstico preciso y adecuado en la ELA todavía está en fases precoces de desarrollo, ya que las predicciones que se consiguen con lo analizado previamente siguen siendo inciertas en muchas ocasiones.

8. TRATAMIENTO

8.1.Fármacos

Debido a que la ELA sigue siendo incurable, el tratamiento se basa en las terapias modificadoras de la enfermedad y en el tratamiento sintomático. En el momento actual existen tres fármacos modificadores de la enfermedad: riluzol, edaravone y la combinación de fenilbutirato de sodio y taurursodiol. Los tres están aprobados por la FDA, aunque solamente está autorizado en Europa el riluzol.

El riluzol actúa inhibiendo la liberación de glutamato de las terminales presinápticas, limitando de esta manera la excitotoxicidad secundaria al exceso de glutamato. Este fármaco aumenta la supervivencia de 6 a 19 meses, por lo que se recomienda iniciar el tratamiento lo antes posible tras el diagnóstico y mantenerlo a lo largo del curso de la enfermedad (192). Sin embargo, sigue sin estar claro si esta mejoría de la supervivencia ocurre en todas las etapas de la ELA o solo en fases más avanzadas. Los efectos secundarios más comunes son la astenia, los síntomas gastrointestinales y el aumento de las enzimas hepáticas.

La Edaravone actúa como antioxidante al eliminar los radicales libres, disminuyendo de esta manera el estrés oxidativo. En diferentes ensayos clínicos se ha visto que este fármaco ralentiza modestamente la progresión de la enfermedad y muestra una leve mejoría en la puntuación ALSFRS-R. Sin embargo, los ensayos realizados hasta el momento solamente han incluido un grupo específico de pacientes: los que cumplen los criterios de ELA definitiva o probable según los criterios de El Escorial, una duración de la enfermedad inferior a 24 meses, una FVC mayor del 80% y puntuaciones mayores a 2 en todas las subpartados de la escala ALSFRS-R (193, 194). Por ello, no se pueden

generalizar los resultados obtenidos, motivo por el que no se ha obtenido la aprobación a nivel mundial, a pesar de que un metaanálisis reciente demuestra un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia (195). Como efectos secundarios destacan los hematomas y lesiones cutáneas, alteraciones de la marcha y cefalea.

La combinación de fenilbutirato de sodio y taurursodiol, la cual actúa sobre la disfunción mitocondrial, ha demostrado un declinar funcional más lento en comparación con placebo medido mediante la escala ALSFRS-R (196). Los efectos secundarios más frecuentes son la diarrea, dolor abdominal, náuseas e infecciones respiratorias de la vía aérea superior.

Los fármacos mencionados previamente actúan sobre alguno de los mecanismos fisiopatológicos de la ELA. Recientemente se ha aprobado la primera terapia para tratar una forma genética de la ELA, denominada Tofersen. Se trata de un oligonucleótido antisentido que se une al ARN mensajero del gen SOD1 para reducir la producción de la proteína SOD1. Aunque inicialmente el fármaco parece que no influye en la progresión de la enfermedad al no mostrar una mejoría en la puntuación de la escala ALSFRS-S tras 28 semanas de tratamiento, sí que se ha observado un descenso significativo de los niveles de SOD1 en el líquido cefalorraquídeo y del neurofilamento de cadenas ligeras en plasma. Un dato destacable de este estudio es que los pacientes que recibieron el fármaco durante las primeras etapas de la enfermedad mostraron una disminución menor en la puntuación ALSFRS-R (197). Este abre una nueva línea de investigación para valorar si la efectividad del fármaco es mayor cuando se administra en los pacientes asintomáticos portadores de la mutación SOD1. El principal inconveniente es que la administración es por vía intratecal debido a la dificultad del fármaco para atravesar la barrera hematoencefálica.

ION363 (también conocido como jacifusen y más recientemente ulefnersen) es un medicamento en investigación que está diseñado para la forma genética de la ELA con la mutación FUS y muy comentado recientemente en los medios de comunicación. Jacifusen es un oligonucleótido dirigido al pre-ARNm de FUS, que previamente ha demostrado retrasar la neurodegeneración en un modelo de ratón. En el estudio realizado entre 2019 y 2023, 12 participantes tenían una edad media de 26 años, siete eran mujeres y cinco eran hombres. Aunque la mayoría de los pacientes continuaron presentando un deterioro funcional (medido mediante ALSFRS-R) después de iniciar el tratamiento con jacifusen, uno mostró una recuperación funcional objetiva sin precedentes después de 10 meses, y

otro permaneció asintomático, con una mejora documentada en las anomalías electromiográficas (198).

Debido a los modestos beneficios que aportan los fármacos aprobados para el tratamiento de la ELA y que aún se desconocen las opciones de tratamiento curativo, se están realizando múltiples ensayos para el estudio de diferentes opciones terapéuticas, centradas sobre todo en las formas genéticas (199).

Aunque la ELA carece de un tratamiento curativo, los pacientes sufren numerosos síntomas asociados a la enfermedad, algunos de los cuales se pueden tratar con el objetivo de mejorar su calidad de vida. De ahí, la importancia del tratamiento sintomático. Entre estos fármacos disponemos de:

El baclofeno, la tizanidina o la toxina botulínica son fármacos que se usan para el tratamiento de la espasticidad, síntoma típico de la afectación de la primera motoneurona. Es fundamental combinar el tratamiento médico con la fisioterapia.

El sulfato de quinina o la carbamazepina para disminuir los calambres que aparecen ante la afectación de la segunda motoneurona.

Los fármacos con acción anticolinérgica, como la amitriptilina, bromuro de ipratropio, escopolamina o las gotas sublinguales de atropina son útiles para el manejo de la sialorrea. En casos refractarios puede ser necesario recurrir a la toxina botulínica.

Para el tratamiento del deterioro cognitivo y el insomnio se utilizarán los fármacos que se usan de manera habitual en pacientes sin ELA.

Se pueden utilizar laxantes osmóticos o estimulantes para el manejo de la distensión abdominal.

Una novedad reciente es el uso de cerebrolisin. Son pequeños péptidos biológicos cerebrales similares a los producido endógenamente. Aunque no está aprobado para su uso en la ELA, el añadir este tratamiento al riluzol produce una mejoría de los síntomas medida por la escala ALSFRS-R, la cual se mantiene al tercer mes de tratamiento (200).

Por otra parte, los enfermos pueden desarrollar alteraciones del habla y dificultades para comer, sobre todo en la ELA de origen bulbar. En cuanto al peso, la pérdida del mismo puede ser de origen multifactorial: aparición de disfagia, la presencia de hipermetabolismo o bien la pérdida de destreza en el manejo de los utensilios con las

manos. Se ha observado que la pérdida de peso es perjudicial para la supervivencia y se correlaciona con una disminución en la puntuación de la ALSFRS-R (201). Sin embargo, la ganancia de peso no se puede recomendar de manera general, ya que depende del estado nutricional basal del paciente. Se ha observado que mantener un índice de masa corporal (IMC) entre 30 y 35 kg/m² se asocia con una mayor supervivencia (202).

Con todo lo anterior, la guía ESPEN (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) recomienda realizar un screening de disfagia en todos los pacientes con ELA, al igual que realizar un control del peso (el IMC y la pérdida peso) al diagnóstico y cada 3 meses. Se recomienda valorar la colocación de una gastrostomía en aquellos pacientes que presentan una disfagia sintomática con riesgo de broncoaspiraciones, tiempo de alimentación prolongado, un balance calórico negativo, una pérdida de peso no intencionado superior al 5-10% y antes de que la función respiratoria esté gravemente afectada (en general, antes de que la FVC sea inferior al 50%) (203).

Los factores de mal pronóstico tras la colocación de la gastrostomía incluyen el uso de VNI durante más de 16 horas, un IMC inferior a 20 kg/m² y una acumulación persistente de secreciones en la vía aérea (204).

A parte de las medidas comentadas, también se recomienda la intervención de un logopeda para manejar los problemas de deglución. Este tratamiento también les ayudará a los pacientes en los problemas relacionados con el habla y la comunicación.

Las complicaciones respiratorias son muy comunes en los pacientes con ELA, siendo la insuficiencia respiratoria la causa más frecuente de muerte. El diagnóstico precoz de la debilidad de la musculatura respiratoria y la hipoventilación son unos pilares básicos del tratamiento. En este punto, ha demostrado ser útil la determinación seriada de los parámetros funcionales a nivel respiratorio, sobre todo la SNIP y el pico de tos (180).

8.2. Ventilación mecánica

La VNI ha demostrado mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con ELA (205). Por ello, es fundamental comenzar con la VNI cuando se cumplan al menos uno de los siguientes criterios (206):

- PaCO₂ > 45 mmHg. Otro parámetro que se ha incluido en algún estudio es el aumento de más de 10 puntos de la PtCO₂ (siendo esta superior a 50mmHg) durante 10 minutos.

- CT90 nocturna $\geq 5\%$.
- FVC $< 50\%$ o FVC $< 80\%$ en presencia de síntomas de hipoventilación.
- PIM y/o SNIP < 40 cmH₂O o PIM y/o SNIP < 65 cmH₂O en presencia de síntomas de hipoventilación.

Aunque estos son los criterios que están establecidos de manera general, se está empezando a analizar si el inicio más precoz de la VNI aporta algún beneficio. En un estudio multicéntrico realizado en España se incluyeron pacientes con una FVC media del 68%, los cuales se aleatorizaron a recibir VNI de manera precoz (en el momento de iniciar el estudio) o bien una vez que cumplían algunos de los criterios previos. Aunque no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, sí que se observó que el inicio precoz de la VNI se asocia con un declinar más lento de la función respiratoria y una mejoría en la supervivencia (207). Parece que el cumplimiento influye en este hecho, ya que en los pacientes es los que se inicia de manera precoz la VNI y la utilizan durante más de 5 horas al día presentan una mayor supervivencia (208).

Fundamentalmente existen dos modos ventilatorios utilizados en la VNI: el limitado por volumen y el limitado por presión. El más usado es el segundo de ellos debido a que es más confortable, por lo que el paciente lo tolera mejor, y es capaz de compensar la presencia de fugas, siempre y cuando no sean excesivas, aunque ambos modos ventilatorios presentan una supervivencia similar (209).

La efectividad y el cumplimiento de la VNI son uno de los factores relacionados con el pronóstico de los pacientes con ELA. Por ello es tan importante realizar un ajuste adecuado de la VNI con el objetivo de mejorar la tolerancia y el uso. Lo primero que se debe regular son las fugas, que aparecen en más de la mitad de los pacientes y son la principal causa de fallo de la VNI. Gracias a la monitorización de la ventilación y la disponibilidad de diferentes interfaces es más sencillo corregir las fugas. En segundo lugar, se deben identificar y reducir los eventos respiratorios obstructivos, ya que se asocian con una peor supervivencia (210). La AOS puede aparecer por diversas causas, pero la más frecuente es la debilidad de la musculatura faringolaríngea. Un aumento de la presión espiratoria es la primera medida que se debe adoptar, pero no siempre es tolerado por el paciente ni es eficaz, por lo que se deben adoptar otras medidas, como puede ser ajustar la mascarilla o disminuir el tiempo espiratorio entre otros (169).

Finalmente se deben analizar las asincronías que aparecen entre el paciente y el ventilador e intentar disminuirlas mediante los ajustes pertinentes con el objetivo de que su presencia sea inferior al 20% del registro (211). Para ello se recomienda realizar una poligrafía/polisomnografía con la VNI. Además, se deben valorar otras causas no relacionadas con el ventilador que están implicadas en una VNI no efectiva, como es el exceso de secreciones respiratorias o la presencia de una sonda nasogástrica.

En los pacientes con afectación bulbar se deberá realizar un control adecuado de las alteraciones bulbares que puedan interferir en la tolerancia a la VNI, como puede ser un exceso de sialorrea o la debilidad de la musculatura facial que aumenta las fugas. Cuando la necesidad de VNI es superior a 12-14 horas al día, avanzan los síntomas bulbares y/o aparecen episodios de mal manejo de secreciones se debe comenzar a hablar con el paciente y familiares la posibilidad de realizar una traqueotomía y comenzar con la ventilación invasiva.

8.3.Otros tratamientos

Un tratamiento que ha reportado estudios prometedores es el entrenamiento de los músculos respiratorios inspiratorios y espiratorios (212, 213). Aunque se precisan más estudios para identificar diferentes regímenes de entrenamiento en función del fenotipo y la gravedad de la ELA, el entrenamiento de la musculatura respiratoria parece que se relaciona con un incremento de la PIM, una mejoría de la fuerza de la musculatura espiratoria y un aumento de la puntuación en la ALSFRS-R.

A medida que avanza la enfermedad, los pacientes perderán la capacidad de tener una tos efectiva, por lo que será necesario utilizar técnicas de tos asistida, bien manual o mecánica. La tos asistida manual consiste en la insuflación pasiva de los pulmones mediante el uso de un incentivador o utilizando la técnica de "air stacking" (consiste en la insuflación de aire mediante un ambú o un ventilador volumétrico seguido de un cierre de glotis efectivo) seguida de una compresión torácica, abdominal o toracoabdominal durante la fase expulsiva de la tos. Su efectividad dependerá de la colaboración del paciente, el grado de afectación de la musculatura respiratoria, la compliance toracopulmonar y el grado de afectación bulbar.

Respecto a la tos asistida mecánica, se llevará a cabo con el *cough assist*, que realiza una insuflación positiva seguida de una exsuflación negativa aplicada a través de una

maskarilla. Si durante la exsuflación se realiza una compresión torácica, abdominal o toracoabdominal aumenta la eficacia de la técnica. La principal limitación de este equipo es la afectación bulbar ya que se ha observado que se produce una aducción laríngea marcada durante la insuflación, seguida de un colapso de la hipofaringe durante la exsuflación, comprometiendo la entrada de aire a los pulmones (214).

En resumen, el tratamiento de los pacientes con ELA debe ser multimodal, siendo igual de importantes los fármacos modificadores de la enfermedad, el tratamiento sintomático, el soporte respiratorio o nutricional. Aunque en muchas ocasiones no se consideran tan importantes, las intervenciones no farmacológicas, como el ejercicio físico, la intervención nutricional (basada en la administración de suplementación de la alimentación), respiratoria (incluye el entrenamiento de los músculos respiratorios) y psicológica, ayudan a frenar la progresión de la enfermedad (215).

Finalmente, los cuidados paliativos deben ser también un pilar importante en el tratamiento desde el momento en que se realiza el diagnóstico de la enfermedad. El objetivo de los cuidados paliativos es mejorar la calidad de vida de los enfermos con ELA y de sus familiares desde el inicio de la enfermedad hasta la fase terminal, por lo que se deben ofrecer de manera temprana, al mismo tiempo que se emplean otros fármacos o diferentes soportes, como el respiratorio, nutricional o rehabilitador.

8.4 Abordaje multidisciplinar de la ELA

Un factor interesante relacionado con el pronóstico está relacionado con el modelo de la asistencia a estos enfermos. Desde hace varios años, se ha producido un cambio de paradigma en el método de prestación de asistencia sanitaria a estos pacientes con la aparición de clínicas multidisciplinarias de ELA que atienden exclusivamente a pacientes con esta enfermedad.

Hace años, Traynor y col. analizaron el registro irlandés de ELA, realizando un estudio prospectivo durante un período de cinco años para evaluar la eficacia de una consulta multidisciplinar en la supervivencia de la ELA. De los 344 pacientes, 82 (24%) acudieron a la consulta pluridisciplinar y los 262 casos restantes (76%) se siguieron en una clínica de neurología general. La supervivencia media de los sujetos de la consulta específica de ELA fue 7,5 meses mayor que la de los de la cohorte seguida en la consulta de neurología general. De manera similar se redujo la mortalidad en un 29,7% y se

observó una mejoría en el pronóstico de los pacientes con ELA bulbar en 9,6 meses. Mediante un análisis multivariable, la asistencia a la clínica de ELA fue una covariable independiente de la supervivencia (HR = 1,47, p = 0,02) (216). El hecho de realizar seguimiento por un equipo pluridisciplinar favorece que los pacientes puedan acceder de manera precoz a tratamientos que mejoran el pronóstico, como es la VNI o la gastrostomía (217).

CAPÍTULO 2

Justificación, hipótesis y objetivos

1. JUSTIFICACIÓN

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa muy heterogénea, lo cual puede dificultar su diagnóstico, sobre todo en etapas tempranas de la enfermedad. A pesar de toda la investigación al respecto, el manejo actual de la ELA no es el más eficiente debido a dos factores.

En primer lugar, es una enfermedad que continúa siendo rara, con una incidencia global de 1,68 por 100.000 habitantes/año de seguimiento (aunque varía entre las diferentes regiones). Por ello, muchas veces se hace un diagnóstico erróneo de manera inicial, ya que el diagnóstico se confunde con otras enfermedades más frecuentes.

En segundo lugar, se trata de una enfermedad compleja donde podremos encontrarnos con diferentes formas clínicas o fenotipos, siendo los más frecuentes la ELA de inicio espinal (cervical y lumbar) y bulbar.

En numerosos estudios se han identificado varios factores pronósticos, como son la rapidez de progresión de la enfermedad (medida por la escala ALSFRS-R), la edad avanzada, el tiempo de inicio de los síntomas o la afectación respiratoria, siendo esta última una de las principales causas de mortalidad en la ELA, que suele ocurrir entre el tercer y cuarto año del diagnóstico.

Las complicaciones respiratorias se producen en la evolución de la enfermedad cuando se afectan las motoneuronas responsables de los músculos respiratorios inspiratorios y espiratorios, por lo que es tan importante la valoración precoz de la afectación respiratoria. Para ello, es aconsejable realizar una valoración respiratoria tanto al inicio de la enfermedad como en el seguimiento para tratar de manera precoz y adecuada este tipo de complicaciones.

La valoración de la función respiratoria nocturna es fundamental, ya que entre el 17-76% de los pacientes con ELA presentan un TRS (218) y las primeras complicaciones respiratorias suelen manifestarse durante el sueño. Aunque lo más característico es la hipoventilación nocturna, sobre todo a medida que avanza la enfermedad, la AOS aparece con frecuencia en los pacientes con ELA y hasta en una cuarta parte de los pacientes con AOS se asocia a hipoventilación. Es importante identificar ambos TRS, ya que los dos influyen en la supervivencia de la ELA.

El problema con el que nos encontramos en el momento actual es que, debido a la heterogeneidad de la enfermedad, la tasa de progresión y el grado de manifestaciones extramotoras, la trayectoria de cada paciente sigue siendo variable e impredecible.

También se desconoce qué fenotipo presenta afectación de la musculatura respiratoria con mayor frecuencia, al igual que también es desconocido el momento en el cual comienza dicha afectación respiratoria.

2. HIPOTESIS

Nuestra hipótesis de trabajo es que los diferentes fenotipos clínicos de la ELA en relación con el patrón de afectación motora también tienen un patrón de afectación respiratoria distinta y que las alteraciones respiratorias durante el sueño juegan un papel importante en la evolución clínica de algunos fenotipos. Probablemente identificando de manera precoz a este grupo de pacientes, podamos realizar un control más exhaustivo para adelantarnos a la afectación respiratoria y mejorar su pronóstico.

3. OBJETIVOS

3.1.Principal

Describir las características clínicas, funcionales y poligráficas de los diferentes fenotipos clínicos según el patrón de afectación motora de la ELA.

3.2.Secundarios

Estudiar los TRS en los pacientes con ELA y su relación con variables clínicas, funcionales y de intercambio gaseoso.

Analizar el impacto de los TRS en los ingresos hospitalarios de los pacientes con ELA.

Examinar el impacto de los TRS en el pronóstico de los pacientes con ELA.

CAPÍTULO 3

Métodos

1. PACIENTES Y EL DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realiza un análisis observacional y retrospectivo de los pacientes mayores de 18 años seguidos en la consulta monográfica de ELA del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago (CHUS) desde abril de 2014 hasta abril de 2024. Esta consulta es multidisciplinar y en acto único. En ella participan los servicios de Neumología, Neurología, Endocrino, Psicología Clínica y Rehabilitación y sigue los criterios del proceso asistencial integrado de ELA del SERGAS (117).

Los pacientes que se incluyen representan la totalidad de los sujetos valorados en la consulta durante el período de estudio. Inicialmente son valorados por neurología. Estos se catalogan siguiendo diferentes clasificaciones: 1) los criterios diagnósticos de ELA revisados de El Escorial (147) (**Tabla 4**); 2) los criterios *Gold Coast* (149) (**Tabla 4**); 3) los diferentes fenotipos en función del patrón de afectación motora que presenta (**Anexo 1, Figura 3**).

Las evaluaciones de seguimiento se llevaron a cabo con un intervalo de 3-5 meses en las consultas los servicios antes citados, siguiendo los criterios clínicos habituales en la asistencia de estos enfermos. En la consulta de neurología se realizó la escala ALS-FRS-R. También se valoró la localización de inicio de la enfermedad, clasificando a los pacientes como “espinales” o “bulbares” según el sitio de aparición de los síntomas.

En la consulta de neumología se realizaron diferentes valoraciones respiratorias. En primer lugar, se llevó a cabo una gasometría arterial basal (GSAB) y, si era posible, se realizaba una espirometría y presiones musculares respiratorias, considerando los valores de FVC y presiones respiratorias inspiratoria (PIM) y espiratoria (PEM). Los pacientes se sometieron a estudios diagnósticos del sueño cuando la FVC era < del 70% del valor previsto, o si existían síntomas que posiblemente indicaban AOS u otro TRS, como ronquidos, pausas respiratorias reportadas, sueño no reparador, cefalea matutina, o somnolencia diurna.

Los criterios de exclusión fueron la presencia de comorbilidades graves de tipo neurológico, pulmonar, cardiovascular o neoplásica y otras no correlacionadas con la ELA que podrían cambiar el desenlace de la enfermedad.

La presencia de comorbilidades se evaluó mediante el índice de Charlson (219).

2. VARIABLES DE ESTUDIO

2.1. Demográficas

Se incluyen la edad, género, IMC, tabaquismo y comorbilidades.

2.2. Clínicas

Se analizó la clínica sugestiva de hipoventilación y AOS (ronquido, apneas presenciadas, somnolencia diurna medida por el test de Epworth), despertares durante el sueño, percepción de sueño no reparador, dificultad de concentración o cefalea matutina.

Se registró la fecha de diagnóstico de la ELA, así como el fenotipo al que pertenece (espinal, bulbar, otros fenotipos). En caso de que se haya realizado estudio genético, también se incluyó el resultado.

2.3. Escala de calificación funcional de la ELA revisada (ALSFRS-R)

El estado clínico se documentó utilizando la escala ALS-FRS-R, la cual permite medir y monitorizar el nivel funcional y la progresión de la enfermedad. Consta de 12 ítems agrupados en cuatro categorías que gradúan diferentes discapacidades de la vida diaria, graduados de 0 (incapaz de intentar la tarea) a 4 puntos (función normal), con una puntuación máxima de 48 puntos. Esta escala nos informa del impacto que supone la enfermedad sobre los sujetos en base al nivel de afectación motora y respiratoria (**Tabla 5**) (185).

El grado general de deterioro funcional se evaluó en el momento de la primera consulta con la ALSFRS-R y en las tres siguientes (138).

Se valoró la subpuntuación bulbar y la respiratoria, las cuales están compuestas por tres preguntas cada una. La bulbar aborda aspectos relacionados con el habla, la salivación y la deglución, mientras que la subpuntuación respiratoria valora la presencia de disnea, ortopnea o la necesidad de soporte respiratorio. En ambos casos la puntuación máxima es de 12 (220).

2.4. Analíticas

Se realizó una gasometría arterial basal y, en la mayoría de las ocasiones, en las revisiones posteriores, analizando el pH, la pCO₂, la pO₂, el bicarbonato (HCO₃) y el exceso de bases (EB). La hipercapnia se definió como una pCO₂ > 45 mmHg. También se tuvo en cuenta la presencia de un bicarbonato mayor de 27 como indicativo de hipoventilación nocturna (171).

2.5. Pruebas de función pulmonar

Se llevaron a cabo según las recomendaciones de las guías de práctica clínica habitual (221). Para ello se realizó una espirometría forzada, donde se analizó el FEV₁/FVC, el FEV₁ y la FVC. Si era posible, se realizaba también la espirometría en decúbito supino, la PIM y la PEM. Para cada variable se escogió el mejor valor de tres mediciones.

3. ESTUDIOS DEL SUEÑO

El registro se realizó mediante el sistema de poligrafía Embletta® con Software Embla® RemLogic™ que monitoriza flujo nasal, saturación de oxígeno (SaO₂), movimientos torácicos, actimetría, sonido de ronquido y posición.

La apnea se definió como la interrupción del flujo de aire de al menos 10" y la hipopnea como una disminución del flujo de aire de al menos 10" combinada con una desaturación ≥3% en comparación con el valor inicial previo al evento durante el sueño. La frecuencia de eventos obstructivos se informó con el IAH.

Se consideró AOS la presencia de un IAH ≥15/h, predominantemente obstructivas o la presencia de un IAH ≥5/h acompañado de uno o más de los siguientes factores: excesiva somnolencia diurna (ESD), sueño no reparador, cansancio excesivo y/o deterioro de la calidad de vida relacionada con el sueño, no justificables por otras causas (222).

Si en la PR el IAH era <5, se consideró que la prueba era negativa.

La gravedad de la AOS se expresó de acuerdo con el IAH: leve para valores entre 5 y 14, moderada entre 15 y 30 y grave, mayores de 30. Además del IAH, se registró el número total de apneas obstructivas durante el registro (AO), el número total de

hipopneas, la SaO₂ media y mínima, el índice de desaturación de O₂/h (IDO) y el tiempo acumulado con SaO₂ por debajo del 90% (CT90).

La población de pacientes se dividió en 3 grupos según su IAH: 1) AOS con IAH superior a 5 (AOS5); 2) AOS con IAH superior a 15 (AOS15); 3) AOS con IAH superior a 30 (AOS30).

4. SOPORTE VENTILATORIO

La terapia con CPAP se prescribe siguiendo los criterios y guías habituales a personas con AOS moderada o grave, y a pacientes con AOS leve con somnolencia diurna excesiva u otros síntomas o riesgos significativos (222).

Un técnico del sueño calificado instruirá a los pacientes sobre el uso del dispositivo. Los datos de uso de CPAP, las fugas y el IAH residual se obtuvieron del software del equipo mediante el análisis de la tarjeta SD, lo que permite actualizar la configuración del equipo, descargar, analizar y almacenar los datos del tratamiento.

Se inició VNI cuando los pacientes presentaban síntomas relacionados con la debilidad de la musculatura respiratoria, como pueden ser la disnea, la ortopnea, la alteración del sueño, la cefalea al despertar, la falta de concentración, la somnolencia diurna excesiva o la evidencia de debilidad de la musculatura respiratoria, la desaturación nocturna significativa en la oximetría nocturna o, ya en fases más avanzadas, ante la presencia de hipercapnia.

Se consideró cumplimiento a un uso promedio de 4 horas/noche durante más del 70 % de las noches durante todo el período de seguimiento. Los sujetos que rechazaron el uso de CPAP o VNI en el momento del diagnóstico de AOS, aquellos con un uso menor al habitual, los que suspendieron la terapia y los que abandonaron el seguimiento de las consultas, se clasificaron como "no tratados".

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se presentan como media (SD) para variables distribuidas normalmente y mediana (rango) para distribuciones no normales.

Las comparaciones entre grupos se realizaron con la prueba t de Student y la prueba U de Mann Whitney o Kruskal–Wallis, según correspondiera. Los parámetros categóricos se compararon con una prueba de chi-cuadrado. Las correlaciones entre variables continuas se analizaron utilizando el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman, según correspondiera.

La supervivencia acumulada se visualizó mediante diagramas de Kaplan-Meier y se analizó mediante la prueba de rangos logarítmicos. Los hazard ratios se calcularon mediante análisis de regresión de Cox. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático IBM SPSS® para Windows (versión 22; SPSS, Chicago, IL).

Para valorar la presencia de conglomerados dentro de los datos se usó el análisis clúster, el cual permite encontrar grupos de unidades que presentan dos características complementarias, máxima homogeneidad interna y máxima heterogeneidad entre cada clúster y todos los demás.

Las técnicas de clustering permiten identificar tendencias comunes por parte de grupos de sujetos en las puntuaciones obtenidas en un conjunto de variables, de manera que se puedan establecer grupos de sujetos similares entre sí y diferentes con respecto al resto. Estas técnicas sirven generalmente para segmentar a un conjunto de sujetos en grupos en función de sus características personales, buscando grupos sujetos que se comporten de manera similar entre sí, esto es, en los que la homogeneidad intragrupo y la heterogeneidad intergrupo sean máximas. Este proceso lo puede hacer WEKA mediante diferentes algoritmos.

WEKA, acrónimo de Wakaito Environment for Knowledge Analysis versión 3.8.6 (1999-2022) es un software que se ha desarrollado bajo licencia GPL para la extracción de conocimientos desde bases de datos. WEKA es un entorno pensado para la aplicación y evaluación de técnicas de minería de datos desarrollado por la Universidad neozelandesa de Wakaito. Los análisis de datos se realizaron con este software, disponible libremente en <http://www.cs.waikato.ac.nz/~ml/weka/index.html>.

Para trabajar con este programa hay que preparar los datos e introducirlos en un fichero en formato Arff (Attribute-Relation File Format), un fichero en formato .txt

editado con unas condiciones específicas. Las variables deben estar definidas en el archivo de entrada de datos con el nombre de @attributes, bajo la función de si son categóricas, o numéricas. La entrada de variables categóricas debe realizarse incorporando directamente las etiquetas de las categorías para cada caso. Ver Anexo 2.

Nosotros hemos utilizado el clustering numérico (k-medias). K-medias es un método de agrupamiento, que tiene como objetivo la partición de un conjunto de n observaciones en k grupos en el que cada observación pertenece al grupo cuyo valor medio es más cercano. Este algoritmo asigna al sujeto al clúster al que esté más cercano, conforme a la distancia euclídea entre el sujeto y el centroide del clúster, calculado a partir de las puntuaciones de todos los sujetos del grupo asignado.

Con el objetivo de valorar la existencia de agrupaciones de enfermos según sus características clínicas que pudieran tener un significado en nuestra experiencia asistencial se ha seleccionado a WEKA que nos seleccione cinco, cuatro y tres clústeres.

Se obtuvieron tres modelos, el primero incluía 5 clústeres, el segundo 4 clústeres y el modelo 3 se obtuvieron 3 clústeres. Cada uno de los modelos se probó para determinar su relevancia clínica mediante el análisis de supervivencia utilizando el método de Kaplan-Meier.

6. ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigación ha sido avalada por el Comité de Ética de la Investigación Territorial de Santiago-Lugo (Código de registro 2024/414) (**Anexo 2**).

El estudio se realizó conforme con las normas de Buena Práctica Clínica y según los postulados éticos fundamentados en la Declaración de Helsinki en su última actualización (Helsinki octubre 2024).

Los datos clínicos de los pacientes se recogieron en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) específico del estudio y se extrajeron de la base de datos clínica asistencial seudonimizada creada hace años. Los datos se trataron de forma seudonimizada, de acuerdo con los términos exigidos en el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016) y la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 3/2018, de 5

de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales), que en su Disposición Adicional 17ª obliga a la separación técnica y funcional entre el equipo investigador y quienes realicen la seudonimización y conserven la información que posibilite la reidentificación.

Dado que no se cuenta con el consentimiento expreso de los sujetos, se garantiza dicha separación entre el equipo investigador y el encargado de realizar la seudonimización.

El equipo investigador se compromete a mantener la confidencialidad de los datos y a no realizar ninguna actividad de reidentificación de los datos en su origen a no ser que se aprecie la existencia de un peligro real y concreto para la seguridad o salud de una persona o grupo de personas, o una amenaza grave para sus derechos o sea necesaria para garantizar una adecuada asistencia sanitaria.

Se adoptarán medidas de seguridad específicas para evitar la reidentificación y el acceso de terceros no autorizados. El centro es el responsable del tratamiento de los datos.

Una vez terminado el estudio la base de datos de investigación será anonimizada para su utilización futura.

El tratamiento, comunicación y cesión de los datos se hará conforme a lo dispuesto por el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016) y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales.

El centro en el que se obtenga su información es el responsable del tratamiento de los datos. Los datos recogidos solo serán utilizados para los fines del estudio de investigación descritos en el protocolo y mantenidos durante el tiempo necesario para la consecución de los objetivos del estudio y de acuerdo con la legislación aplicable.

CAPÍTULO 4

Resultados

1. PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD

A lo largo del estudio se ha analizado la incidencia y la prevalencia de la ELA (**Tabla 6**). El número de pacientes que se siguieron en la consulta varió desde 31 sujetos en enero del 2014 a 52 en diciembre de 2020. Respecto a la incidencia, el número de pacientes nuevos diagnosticados entre enero del 2014 y enero del 2023 varió entre 12 casos en el 2014 y 24 en el 2020, tal como se expone en la tabla 6. Teniendo en cuenta que nuestra área sanitaria cuenta con 450.136 habitantes de media, obtenemos que la máxima incidencia de ELA se registró en los años 2015, 2016 y 2020, mientras que la menor fue en 2014 y 2021.

La incidencia media global fue de 3,8 casos (IC 95%;3,3-4,3) /100.000 habitantes/año, mientras que la prevalencia media fue de 9,4 casos (IC 95%, 7,8-11,1) /100.000 habitantes.

Tabla 6. Incidencia de la ELA entre 2014 y 2023.

Año	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Pacientes nuevos	12	21	21	15	15	18	24	12	18	17
Incidencia	2,7	4,7	4,7	3,3	3,3	4,0	5,3	2,7	4,0	3,7
Pacientes por año	31	37	46	41	37	41	52	45	46	48
Prevalencia	6,9	8,2	10,2	9,1	8,2	9,1	11,5	10,0	10,2	10,6
Fallecidos	8	15	12	20	19	14	13	19	18	16
Mortalidad (%)	26	40	26	48	34	34	25	42	39	33


La mortalidad media anual fue del 34,7% (IC 95%: 32,1 -37,3). La mortalidad más alta se registró en 2017, ya que en ese año fallecieron un 48% de los pacientes valorados en consulta.

2. POBLACIÓN A ESTUDIO Y CARACTERÍSTICAS BASALES

Durante el período de estudio se han atendido en la consulta multidisciplinar de ELA un total de 201 pacientes.

Tabla 7. Características demográficas de los pacientes.

	Total (201 pacientes)	Varones (119 pacientes)	Mujeres (82 pacientes)	p
Edad (años)	68 ± 10,5	67,7 ± 10,0	68,5 ± 11,3	0,39
Tabaquismo (%)	26,9%	38%	11%	0,35
Comorbilidad	41,7%	65,5%	54,5%	0,08



Comorbilidad (Charlson)	n (%)
Tipo de comorbilidad	
** Infarto de miocardio	16 (8%)
** Insuficiencia cardíaca	8 (4%)
** Enf vascular periférica	3 (1,5%)
** Enf cerebrovascular	6 (3%)
** Demencia	20 (10%)
** EPOC	13 (6,5%)
** Enf tejido conectivo	9 (4,5%)
** Hepatopatía leve	11 (5,5%)
** Ulcus péptico	20 (10%)
** Diabetes sin afectación orgánica	12 (6%)
** Diabetes con afectación orgánica	0 (0%)
** Hemiplejia	2 (1%)
** Insuficiencia renal crónica	4 (2%)
** Tumor sin metástasis	11 (5,5%)
** Leucemia	0 (0%)
** Linfoma	2 (1%)
** Enf hepática moderada-severa	2 (1%)
** Tumor sólido con metástasis	0 (0%)
** SIDA	1 (0,5%)
Puntuación	
** 0 puntos	117 (39,5%)
** 1 puntos	60 (20,4%)
** 2 puntos	18 (6,1%)
** 3 puntos	5 (1,7%)
** 4 puntos	1 (0,3%)

En la **Tabla 7** se describen las características demográficas. Entre todos los casos, 119 pacientes son varones (59%) y 82 son mujeres (41%). La edad media al diagnóstico de la ELA fue en torno a los 68 años, sin presentar diferencias entre ambos sexos ($67,7 \pm 10,0$ años en varones frente $68,5 \pm 11,3$ años en mujeres, $p=0,39$). El 38% de los varones (45 pacientes) y el 11% de las mujeres (9 casos) eran fumadores activos. Un 41% tenían algún tipo de comorbilidad, siendo otros problemas neurológicos, los problemas digestivos o los cardíacos los más frecuentes,

Respecto a la profesión no existe un claro predominio, sino que las ocupaciones que desempeñan los sujetos son muy variables. Sin embargo, hay personas que desempeñan

trabajos que parecer tener cierta influencia en el desarrollo de la ELA, como son los agricultores o los ganaderos por la exposición a pesticidas, o bien diferentes ocupaciones con exposición a metales pesados, como albañiles, pintores, soldadores o nuevamente las profesiones agrícolas. Entre todas las personas, una de ellas había sido militar.

Inicialmente, debido a las diferentes implicaciones clínicas y en el pronóstico, se ha analizado la distribución de los diferentes fenotipos de la ELA, según el patrón de afectación motora (**Tabla 8**).

El fenotipo más frecuente es el espinal (49,3%) seguido del bulbar (27,3%). Menos frecuentes son la forma pseudopolineurítica o la atrofia muscular progresiva. La forma hemipléjica de Mills, la esclerosis lateral primaria, así como las formas *flail arm* o *leg* son raras. Cinco enfermos no se han clasificado en ninguna forma clínica.

Tabla 8. Formas/Fenotipos de la ELA según el patrón de afectación motora.

Fenotipos ELA	N	%
Espinal	99	49,3
Bulbar	55	27,3
Pseudopolineurítica	12	6,0
Atrofia muscular progresiva	10	5,0
Hemipléjica de Mills	6	2,9
Esclerosis lateral primaria	4	2,0
<i>Flail arm</i>	5	2,5
<i>Flail leg</i>	5	2,5
Otras formas no clasificadas	5	2,5

En la **Tabla 9** se muestran las condiciones demográficas de los enfermos incluidos en el estudio, así como las variables funcionales, gasométricas y genéticas. Los datos se muestran de manera global y en función del fenotipo de ELA que caracteriza al paciente.

Observamos que la ELA afecta predominantemente a varones (sobre todo en los fenotipos menos frecuentes) con sobrepeso, cuya edad está comprendida entre la 6ª a la 7ª década.

Los pacientes con una ELA bulbar son más añosos ($p=0,008$) y tienen mayor afectación funcional respiratoria, ya que presentan unos valores más bajos de FVC, del 86% (RIQ: 66,5-98) vs 94% (RIQ 73-119) (en la ELA espinal) y 103% (RIQ: 86-125) (en otros fenotipos); $p=0,004$). Sin embargo, no se encontraron diferencias en la PIM

($p=0,53$), probablemente porque solo fueron capaces de realizar la prueba 75 pacientes. De manera concordante, los sujetos con ELA bulbar son los que presentan mayor pCO_2 , de 42,2 mmHg (RIQ: 38-46); $p=0,09$) y mayor bicarbonato de 26,8 mEq/l (RIQ: 24-28,9; $p=0,24$). Encontramos diferencias significativas en el pH entre los diferentes grupos, con un pH menor en la ELA bulbar.

Globalmente, los pacientes con ELA bulbar se caracterizan por una menor afectación funcional en la ALSFRS-R. Sin embargo, si analizamos por separado los cuatro dominios (bulbar, motricidad fina, motricidad gruesa y respiratoria) se observa que la alteración bulbar es mayor en este grupo de sujetos con una mediana de 8 (RIQ:7-10) ($p=0,000$).

En 53 pacientes se realizó el estudio genético. El criterio para realizar este análisis fue en los sujetos menores de 60 años, tener antecedentes familiares de ELA o los que presentaban DFT o enfermedad de Parkinson. Se obtuvieron alteraciones genéticas en 14 casos (7% de la cohorte total y 26,4% del grupo en el que se realizó el estudio genético). De estos, 10 pacientes tenían una ELA familiar, presentando mutaciones en el gen C9orf72 en 11 sujetos y las mutaciones SOD1, MAPT y en el gen VCP en 3 sujetos diferentes.

En comparación con la ELA sin alteraciones genéticas, la edad al diagnóstico fue menor (mediana de 59 años (RIQ: 46-69,5) vs 67 (RIQ: 60,5-73), $p=0,004$), mientras que la diferencia entre sexos era menos marcada (9 varones frente a 8 mujeres).

En el grupo de pacientes con alteraciones genéticas, 8 de ellos tenían una ELA espinal, 4 presentaban una ELA bulbar y los 2 restantes tenían un fenotipo *flail arm*. Además, 4 de estos pacientes también presentaban otras enfermedades neurodegenerativas asociadas (3 enfermos tenían una DFT y uno de ellos también padecía Parkinson).

A nivel de la función respiratoria, la FVC mediana de los pacientes con alteración genética era de 97% y 9 pacientes precisaban soporte con VNI. Al comparar la afectación respiratoria entre ambos grupos, obtuvimos que, aunque la FVC es menor en los sujetos con alteraciones genéticas, no existen diferencias significativas (ELA sin mutaciones tiene una mediana de FVC del 97% (RIQ: 74-117,5%) frente a la ELA con mutaciones (mediana FVC del 75% (RIQ: 60-103,5%); $p=0,189$).

Respecto a la $p\text{CO}_2$ en la primera visita tampoco se encontraron diferencias (ELA sin mutaciones tiene una mediana de $p\text{CO}_2$ de 40,8 mmHg (RIQ: 37,2-44,7 mmHg) frente a la ELA con mutaciones (mediana $p\text{CO}_2$ de 40 mmHg (RIQ: 36,9-45,9); $p=0,936$).

Tabla 9. Variables demográficas, funcionales y gasométricas en función del fenotipo de ELA (mediana y percentiles 25-75).

Variable	ELA Global (n=201)	ELA espinal (n= 99)	ELA bulbar (n=55)	Otros fenotipos (n=47)	p
Edad (años)	69 (61,0-76,0)	68 (60,3-76,0)	71,5 (67,0-80,0)	65 (60,0-74,0)	0,008
Género (varón, %)	119 (59,2%)	59 (59,6%)	28 (50,9%)	32 (72,7%)	0,25
IMC (kg/m ²)	27,1 (24,5-29,4)	27,2 (24,6-29,3)	26,7 (25,1-31,4)	27,2 (24,3-29,6)	0,86
FVC (%)	96 (74,0-116,5)	94 (73,0-119,0)	86 (66,5-98,0)	103 (86,0-125,0)	0,004
PIM (cmH ₂ O)	41,5 (23,0-69,3)	34 (18,5-65,0)	41,5 (27,0-66,5)	44 (23,0-88,0)	0,53
pO ₂ (mmHg)	79,9 (73,8-86,5)	79,7 (73,4-88,3)	79,9 (72,0-86,3)	80,9 (76,6-86,8)	0,75
pCO ₂ (mmHg)	40,5 (37,1-44,6)	40,8 (35,9-43,5)	42,2 (38,0-46,0)	39,3 (36,9-43,3)	0,09
pH	7,42 (7,41-7,43)	7,42 (7,41-7,44)	7,41 (7,40-7,43)	7,42 (7,39-7,44)	0,04
Bicarbonato	25,7 (23,8-28,0)	25,6 (23,8-27,9)	26,8 (24,0-28,9)	25,2 (22,5-26,9)	0,24
ALSFRS-R	38 (30-43)	35,5 (28-42)	41 (33,5-44)	38 (28,3-43)	0,07
ALSFRS-R bulbar	11 (9-12)	11,5 (10-12)	8 (7-10)	12 (11-12)	0,000
ALSFRS-R respiratorio	12 (10-12)	12 (10-12)	12 (11-12)	12 (11,3-12)	0,24
Alteraciones genéticas, n (%)	14 (7%)	8 (4%)	4 (2%)	2 (1%)	0,80

ALSFRS-R: escala de calificación funcional de la ELA revisada; **ELA**: esclerosis lateral amiotrófica; **FVC**: capacidad vital forzada; **IMC**: índice de masa corporal; **PIM**: presión inspiratoria máxima; **pCO₂**: presión parcial de dióxido de carbono; **pO₂**: presión parcial de oxígeno.

En la **Tabla 10** se muestran los resultados de las poligrafías respiratorias que se realizaron a los sujetos del estudio, según los diferentes fenotipos.

Los pacientes con otros fenotipos de ELA diferente al espinal y bulbar (atrofia muscular progresiva, esclerosis lateral primaria, hemipléjica de Mills, pseudopolineurítica, *flail arm* y *flail leg*, no clasificados) tienen una mayor asociación con la AOS, ya que presentan un mayor IAH ($p=0,08$), de los cuales el 38,3% tienen un IAH superior a 15, predominando las apneas obstructivas sobre las hipopneas.

Los pacientes con una ELA bulbar son los que presentan mayor desaturación nocturna (CT90 8% (RIQ: 2,3-32,5) versus 5,3% (RIQ: 0,7-19,7) en la ELA espinal y 1,9% (0,8-19,3) en los otros fenotipos de ELA; $p=0,03$). También estos pacientes con ELA bulbar tienen una saturación media más baja. No se encuentran diferencias en la saturación mínima.

No se observan diferencias significativas entre la ELA espinal y bulbar en el IAH, índice de desaturación, número de apneas obstructivas, e hipopneas.

Los pacientes con los diferentes fenotipos de ELA presentan una prevalencia de alteraciones respiratorias durante el sueño muy alta, de alrededor del 50% de AOS leve, en torno al 30% moderado (menos la ELA espinal) y de alrededor del 15% grave (menos la ELA espinal). Un 8% de los pacientes con ELA espinal tienen AOS grave con respecto al 14%, en la ELA bulbar y el 17% en otras formas de ELA.

Existe una correlación negativa de la edad con la puntuación de ALSFRS-R ($-0,174$; $p=0,02$), con la pO_2 ($-0,308$; $p=0,00$), con la SaO_2 durante el sueño ($-0,16,4$; $p=0,04$) y con la supervivencia desde el diagnóstico ($-0,211$; $p=0,01$). Asimismo, la ALSFRS-R tiene una correlación positiva con el IAH ($0,189$; $p=0,01$).

Existe una correlación negativa de la FVC con la pCO_2 ($-0,228$; $p=0,02$).

La pO_2 se correlaciona positivamente con la supervivencia desde el diagnóstico ($0,319$; $p=0,00$), mientras que la pCO_2 se correlaciona negativamente con la supervivencia desde el diagnóstico ($-0,260$; $p=0,00$),

Tabla 10. Alteraciones respiratorias durante el sueño en los pacientes con ELA, según los diferentes fenotipos.

Variable	ELA Global (n=201)	ELA espinal (n= 99)	ELA bulbar (n=55)	Otros fenotipos (n=47)	P
IAH	10,7 (4,4-21,0)	9,4 (4,2-15,7)	9,9 (3,9-26,6)	16,8 (8,1-30,2)	0,08
IDO	5,9 (2,2-11,5)	5,2 (2,3-11,8)	4,2 (1,4-10,2)	7,4 (3,7-11,8)	0,19
AO	3,4 (0,6-10,6)	2,2 (0,6-8,5)	2,9 (0,5-17,4)	6,2 (0,7-15)	0,24
Hipopneas	3,6 (1,1-9,4)	3,8 (1,3-7,9)	2,8 (0,8-11,2)	4,3 (1,4-12,5)	0,67
Saturación media (%)	92,0 (90,6-93,5)	92,1 (91-93,9)	91 (89,9-92,8)	92,6 (90,8-94,2)	0,05
Saturación mínima (%)	83,0 (77,3-86,8)	84,0 (79,5-87)	82,5 (75,8-86,3)	82,0 (75,5-85,5)	0,21
CT90 (%)	5,1 (0,8-21,8)	5,3 (0,7-19,7)	8,0 (2,3-32,5)	1,9 (0,8-19,3)	0,03
AOS5 (%)	110 (54,7%)	54 (54,5%)	29 (52,7%)	27 (57,4%)	0,39
AOS15 (%)	57 (28,4%)	21 (21,2%)	18 (32,7%)	18 (38,3%)	0,02
AOS30 (%)	24 (11,9%)	8 (8,1%)	8 (14,5%)	8 (17,0%)	0,15

AO: apnea obstructiva, **AOS5:** apnea obstructiva del sueño con IAH superior a 5; **AOS15:** apnea obstructiva del sueño con IAH superior a 15; **AOS30:** apnea obstructiva del sueño con IAH superior a 30; **ELA:** esclerosis lateral amiotrófica; **CT90:** tiempo acumulado con saturación de oxihemoglobina por debajo del 90%; **IDO:** índice de desaturación de oxígeno por hora; **IAH:** índice apnea-hipopnea.

En la **Tabla 11** se muestra la prevalencia de AOS en el momento del diagnóstico de la ELA, como en el primer y segundo control que se realizaron aproximadamente a los 6 y 12 meses.

De manera global, lo más frecuente es la presencia de AOS leve (75,6%) frente a AOS moderada (37,5%) y la AOS grave (15,8%).

A medida que avanza la enfermedad disminuye la prevalencia de AOS y aumenta la desaturación nocturna. Mientras que en el momento del diagnóstico un 19,7% presentan una CT90 >30, este valor va aumentando en las consultas sucesivas hasta un 34%. En cambio, la AOS leve desciende un 6%, y el moderado y el grave un 4%, aproximadamente.

Tabla 11. Prevalencia de AOS y CT90 en el momento del diagnóstico de la ELA y su evolución en el tiempo.

	Diagnóstico (n=152)	Control 1 (n=61)	Control 2 (n=24)
AOS5 (%)	152 (75,6%)	39 (64%)	17 (70%)
AOS15 (%)	57 (37,5%)	16 (26,2%)	8 (33,3%)
AOS30 (%)	24 (15,8%)	7 (11,5%)	3 (12%)
CT90 >30 (%)	30 (19,7%)	18 (29,5%)	8 (34%)

AOS5: apnea obstructiva del sueño con IAH superior a 5; **AOS15:** apnea obstructiva del sueño con IAH superior a 15; **AOS30:** apnea obstructiva del sueño con IAH superior a 30; **CT90:** tiempo acumulado con saturación de oxihemoglobina por debajo del 90%.

Otro dato que se observa en la evolución de la enfermedad es que a medida que progresa, tal como hemos visto, se produce un descenso progresivo del IAH; sin embargo, el IMC es similar al del inicio. De manera práctica, se puede ver reflejado en la **Tabla 12** el ejemplo de 7 pacientes de la cohorte. En la primera columna se puede ver el IAH de estos enfermos al diagnóstico, en la tercera columna el IAH en la primera consulta tras el diagnóstico y en la columna 4 se observa el IAH en la segunda consulta tras el diagnóstico. El IAH baja en las diferentes consultas en estos enfermos.

Tabla 12. Datos evolutivos de casos específicos.

	IAH diagnóstico	IMC diagnóstico	IAH control 1	IAH control 2	IMC control 2
Caso 1	17,5	22	15,0	4,5	23
Caso 2	12,2	25	10,7	0,0	25
Caso 3	25,7	30	24,7	2,7	31
Caso 4	41,1	27	35,9	26,3	27
Caso 5	13,7	28	8,7	3,4	27
Caso 6	16,6	35	11,0	8,0	34
Caso 7	22,7	31	16,5	0,6	32

IAH: índice apnea-hipopnea; **IMC:** índice de masa corporal.

La **Tabla 13** muestra que la presencia de distintos niveles de alteración respiratoria no parece relacionarse con el ingreso hospitalario, ya que ingresan la misma proporción de enfermos en los diferentes niveles de apnea.

Tabla 13. Relación entre los ingresos hospitalarios y las alteraciones respiratorias durante el sueño en los pacientes con ELA.

	No ingreso (n=47)	Ingreso (n=105)
AOS5 (n=110)	35 (74,5%)	75 (71,4%)
AOS15 (n=57)	20 (42,6%)	37 (35,2%)
AOS30 (n=24)	7 (13,5%)	17 (16,2%)
CT90 >30 (n = 30)	10 (21,3%)	20 (19,0%)

AOS5: apnea obstructiva del sueño con IAH superior a 5; **AOS15:** apnea obstructiva del sueño con IAH superior a 15; **AOS30:** apnea obstructiva del sueño con IAH superior a 30; **CT90:** tiempo acumulado con saturación de oxihemoglobina por debajo del 90%.

La **Tabla 14** muestra las alteraciones respiratorias durante el sueño y la pCO₂ diurna en función de la FVC. No se observan diferencias significativas en la saturación media, la CT90 y la pCO₂ independientemente de la función pulmonar. En cambio, sí que se observan diferencias significativas en el IAH, ya que el IAH es mayor en los sujetos con una FVC $\geq 70\%$ (p=0,02).

Tabla 14. Alteraciones respiratorias durante el sueño y la pCO₂ diurna según la función pulmonar (mediana y percentiles 25-75).

	FVC <70%	FVC ≥70%	P
IAH	7,3 (1,1-16,3)	11,5 (6,3-22,7)	p=0,02
SaO₂ med	91,8 (90-93)	92,1 (91-93,8)	p=0,17
CT90	8 (0,5-33,3)	4,6 (0,9-18,4)	p=0,62
pCO₂	41,4 (37,6-46,7)	39,3 (35,9-43,1)	p=0,09

CT90: tiempo acumulado con saturación de oxihemoglobina por debajo del 90%; **FVC:** capacidad vital forzada; **IAH:** índice apnea-hipopnea; **pCO₂:** presión parcial de dióxido de carbono; **SaO₂ med:** saturación media.

En la **Tabla 15** se reflejan varios conceptos en relación con características clínico-asistenciales y tratamientos aplicados en los pacientes con ELA y sus fenotipos. En primer lugar, el tiempo desde que se inician los síntomas de la ELA hasta que se diagnostica. De manera significativa, los sujetos con una ELA bulbar son los que menos tiempo tardan en diagnosticarse desde el inicio de los síntomas con una mediana de 285 días (RIQ: 132,3-365) versus 355 (RIQ: 173,5-469,3) en la ELA espinal y 435 días (RIQ: 258-1096) en los otros fenotipos; p=0,000). Al igual que son los que tienen una muerte más prematura desde el inicio de los síntomas, 839 días (RIQ: 629,3-1183,8) versus 896 días (RIQ: 588-1394) en la ELA espinal y 1388,5 días (RIQ: 915,8-2532,3) en los otros fenotipos; p=0,001). Sin embargo, los pacientes con una ELA espinal son los que fallecen antes desde el diagnóstico de la enfermedad, con una mediana de 530 días (RIQ: 308-914) versus 538,5 días (RIQ: 321-815) en la ELA bulbar y 1001 días (RIQ: 673,5-1482,3) en los otros fenotipos; p=0,002).

No existían diferencias entre los grupos en cuanto a los ingresos realizados en neumología u otros servicios o en las asistencias a Urgencias por problemas neumológicos o de otros tipos.

Respecto al soporte respiratorio, los sujetos con fenotipos espinal y bulbar son los que precisan soporte con VNI con mayor frecuencia (alrededor del 60% en ambos), con respecto a otros fenotipos (42%). Los pacientes con ELA espinal son los que necesitan más precozmente la ventilación. La CPAP se usó poco en los pacientes con ELA bulbar, un 3%, con respecto al del 10% en los otros grupos. Sin embargo, son los bulbares los que más precisaron el apoyo del asistente de tos (32,7% vs. 20,2% en la ELA espinal y el 17% en los otros fenotipos). También precisaron con más frecuencia la gastrostomía percutánea (PEG) para administrar la alimentación (13% vs. 10,1% en la ELA espinal y

ningún caso en los otros fenotipos). No existen diferencias en el uso de oxígeno domiciliario (alrededor del 11% en todos los grupos).

Tabla 15. Características clínico-asistenciales y tratamientos de los pacientes con ELA y sus fenotipos.

Variables	ELA Global (n=201)	ELA espinal (n=99)	ELA bulbar (n=55)	Otros fenotipos (n=47)	p
Tiempo inicio síntomas al diagnóstico (días)	358 (194,5-531)	355 (173,5-469,3)	285 (132,3-365)	435 (258-1096)	0,000
T. inic. sínt. al fallecimiento (días)	928,0 (643,5-1431,5)	896,0 (588,0-1394,0)	839 (629,3-1183,8)	1388,5 (915,8-2532,3)	0,001
T. diagnóstico al fallecim. (días)	600,0 (324,0-1007,0)	530,0 (308,0-914,0)	538,5 (321,0-815,0)	1001,0 (673,5-1482,3)	0,002
T. diagnóstico inicio VNI	247,5 (120,5-519,5)	192,0 (65,8-553,2)	304,0 (166,5-467)	360,0 (127-881,5)	0,39
Ingresos NML	0,01 (0-1)	0,01 (0-1)	0,01 (0-1)	0,01 (0-1)	0,058
Ingresos otros	1 (0,01-2)	1 (0,01-1)	1 (0,01-2)	1 (0,01-2)	0,708
Urgencias NML	0,01 (0-1)	0,01 (0-1)	0,01 (0,01-1)	0,01 (0-1)	0,423
Urgencias otros	1 (0,01-2)	1 (0,01-2)	1 (0,01-2)	1 (0,01-4)	0,383
VNI, n (%)	113 (56,2)	60 (60,6)	33(60,0)	20 (42,5)	0,09
CPAP, n (%)	18 (9,0)	10 (10,1)	2 (3,6)	6 (12,7)	0,24
Asistente de tos, n (%)	46 (22,9)	20 (20,2)	18 (32,7)	8 (17,0)	0,09
PEG, n (%)	18 (9,0)	11 (9,9)	7 (12,7)	0 (0)	0,04
Oxígeno domiciliario, n (%)	23 (11,4)	11 (11,1)	6 (10,9)	6 (12,7)	0,9

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; ELA: esclerosis lateral amiotrófica; NML: neumología; PEG: gastrostomía percutánea; VNI: ventilación no invasiva.

En la **Tabla 16** se muestran las variables demográficas, funcionales, gasométricas y del sueño de los fenotipos de ELA diferentes al espinal y bulbar. Debido a que son cohortes muy reducidas (entre un mínimo de 4 pacientes en el grupo de esclerosis lateral primaria y un máximo de 12 sujetos en la forma pseudopolineurítica) solamente se ha realizado un análisis descriptivo.

El fenotipo de atrofia muscular progresiva afecta a los sujetos más jóvenes, en su mayoría varones con sobrepeso. Son el grupo que tienen mayor afectación funcional medida por la escala ALSFRS-R y el que menos alteraciones respiratorias del sueño presentan.

La esclerosis lateral primaria afecta con más frecuencia a mujeres obesas, con buena función pulmonar, pero son el grupo que tiene mayor porcentaje de AOS (un 75% tiene un AOS mayor de 5 y en el 25% es mayor de 30, igual que en la forma pseudopolineurítica). Además, es el grupo que tiene una mayor comorbilidad.

La forma hemipléjica de Mills afecta a los sujetos de mayor edad, de predominio femenino con sobrepeso. Se caracterizan por una FVC elevada, pero son los sujetos que tienen una mayor alteración de la oxigenación, tanto diurna como nocturna (el 50% tiene una $CT90 \geq 30\%$) y el mayor porcentaje de AOS mayor de 30.

El fenotipo pseudopolineurítico también afecta sobre todo a varones con sobrepeso, siendo los que presentan una peor función pulmonar. De manera similar a la esclerosis lateral primaria, estos pacientes tienen un alto porcentaje de AOS.

Finalmente, los enfermos con fenotipo *flail arm/leg* son prácticamente todos varones, sin alteración funcional medida por la escala ALSFRS-R, con peor función pulmonar respecto a los otros fenotipos (similar a la forma pseudopolineurítica), pero sin alteraciones gasométricas. Aunque el 80% tienen un AOS mayor de 5, solamente el 10% tienen un AOS mayor de 30.

Tabla 16. Variables demográficas, funcionales, gasométricas y de sueño de las formas clínicas de ELA: Atrofia muscular progresiva, esclerosis lateral primaria, hemipléjica de Mills, pseudopolineurítica, *flail arm* y *flail leg*. (mediana y percentiles 25-75).

Variable	Atrofia muscular progresiva (n=10)	Esclerosis lateral primaria (n=4)	Hemipléjica de Mills (n=6)	Pseudopolineurítica (n=12)	<i>Flail arm/leg</i> (n=10)
Edad (años)	60 (43-65)	64 (51-72)	70 (62-78)	63 (58-74)	67 (62-73)
Género (varón)	7 (70%)	1 (25%)	2 (33%)	8 (66%)	9 (90%)
IMC (kg/m ²)	26 (23-28)	32 (24 -33)	28 (24-30)	27 (24-29)	26 (22-29)
FVC (%)	101(79-101)	109 (102-131)	121(108-152)	97 (55-125)	97 (82-121)
pO ₂ (mmHg)	87 (81-89)	82 (77-84)	69 (56-80)	75 (72-80)	84 (78-88)
pCO ₂ (mmHg)	38 (34-38)	36 (28-36)	38 (37-41)	43 (36-51)	39 (37-43)
ALSFRS-R	32 (26-42)	35,5 (28-42)	40 (29-41)	41 (35-44)	44 (36-46)
Comorbilidad	4 (40%)	3 (75%)	3 (50%)	5 (41%)	4 (40%)
AOS5	3 (30%)	3 (75%)	4 (66%)	9 (75%)	8 (80%)
AOS15	2 (20%)	1 (25%)	3 (50%)	8 (66%)	4 (40%)
AOS30	1 (10%)	1 (25)	2 (33%)	3 (25%)	1 (10%)
CT90 ≥ 30%	0	0	3 (50%)	3 (25%)	0

ALSFRS-R: escala de calificación funcional de la ELA revisada; **AOS5:** apnea obstructiva del sueño con IAH superior a 5; **AOS15:** apnea obstructiva del sueño con IAH superior a 15; **AOS30:** apnea obstructiva del sueño con IAH superior a 30; **CT90:** tiempo acumulado con saturación de oxihemoglobina por debajo del 90%; **ELA:** esclerosis lateral amiotrófica; **FVC:** capacidad vital forzada; **IMC:** índice de masa corporal; **PIM:** presión inspiratoria máxima; **pCO₂:** presión parcial de dióxido de carbono; **pO₂:** presión parcial de oxígeno.

La **Tabla 17** muestra el modelo de influencia de las distintas variables en el tiempo de supervivencia de los pacientes con ELA. El tener una forma clínica distinta a la ELA bulbar o espinal o niveles altos de oxígeno en la primera consulta o un mayor retraso para el diagnóstico de la enfermedad se relacionan con mayor supervivencia mientras que la comorbilidad incrementa el riesgo de muerte.

Tabla 17: Ajuste del modelo y efecto de los predictores expresados como riesgo relativo e IC del 95% en relación con tiempo desde el diagnóstico hasta el fallecimiento.

	RR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
Otras formas clínicas de ELA	0,55	0,30	0,99	0,049
Comorbilidad	1,93	1,03	1,22	0,04
pO₂ primera consulta	0,95	0,92	0,97	0,00
Retraso diagnóstico	0,98	0,97	0,98	0,00

Otras formas clínicas de ELA = ELA no bulbar ni espinal. (Atrofia muscular progresiva, esclerosis lateral primaria, hemipléjica de Mills, pseudopolineurítica, *flail arm* y *flail leg*). **ELA**: esclerosis lateral amiotrófica; **IC**: intervalo de confianza; **pO₂**: presión parcial de oxígeno; **RR**: riesgo relativo.

3. EVOLUCIÓN DE LAS VARIABLES EN RELACIÓN CON EL TIEMPO

La **Tabla 18** y la **Figura 4** muestran una tendencia hacia un menor IMC en los pacientes con ELA. Es interesante comprobar como baja el IMC entre la primera y la segunda consulta.

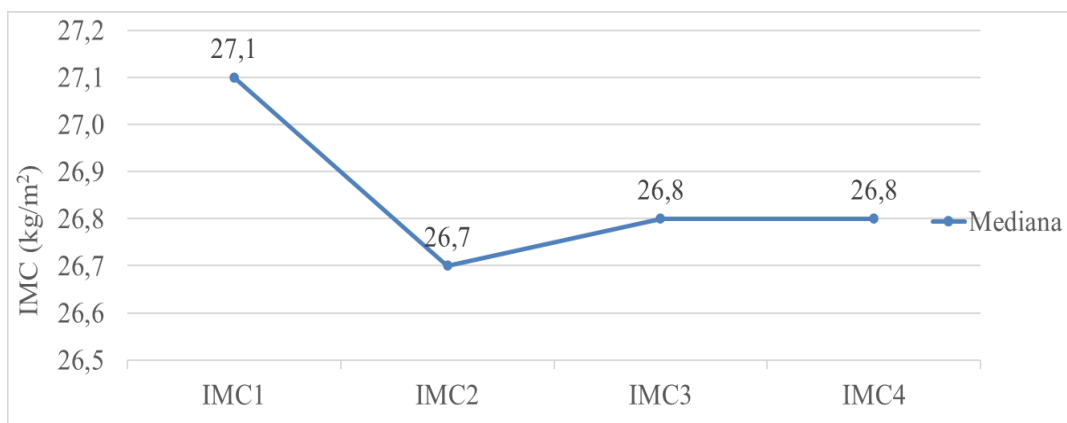
Se trata de datos fundamentalmente descriptivos que simplemente nos permiten tener una idea de cómo evolucionan estas variables en los pacientes con ELA en las diferentes consultas.

Tabla 18. Evolución del IMC en los pacientes con ELA.

Kg/m ²	N	Percentil 25	Percentil 75	Mediana
IMC_1	139	24,5	29,4	27,1
IMC_2	76	24,3	29,1	26,7
IMC_3	45	23,8	29,2	26,8
IMC_4	18	24,9	28,3	26,8

IMC: índice de masa corporal; **IMC_1:** IMC en la primera consulta; **IMC_2:** IMC en la segunda consulta; **IMC_3:** IMC en la tercera consulta; **IMC_4:** IMC en la cuarta consulta.

Figura 4. Gráfico de líneas que muestra la tendencia del IMC en las cuatro primeras consultas.



La **Tabla 19** y la **Figura 5** muestran una tendencia hacia una menor FVC en los pacientes con ELA durante el seguimiento en las diferentes consultas. A pesar de que va

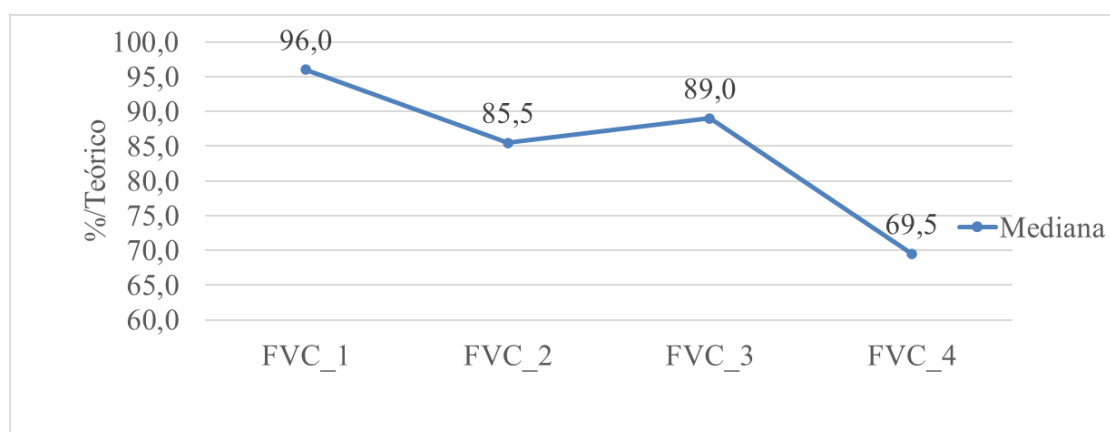
disminuyendo el número de enfermos a los que se les realiza espirometría, se comprueba que alrededor del año tras el diagnóstico, la FVC está en el 70%.

Tabla 19. Evolución de la FVC en los pacientes con ELA.

%/teórico	n	Percentil 25	Percentil 75	Mediana
FVC_1	139	74,0	116,0	96,0
FVC_2	76	63,8	104,5	85,5
FVC_3	45	54,2	117,0	89,0
FVC_4	18	57,2	120,2	69,5

FVC_1: FVC primera consulta. **FVC_2:** FVC segunda consulta. **FVC_3:** FVC tercera consulta. **FVC_4:** FVC cuarta consulta.

Figura 5. Gráfico de líneas que muestra la tendencia del FVC en las cuatro primeras consultas.



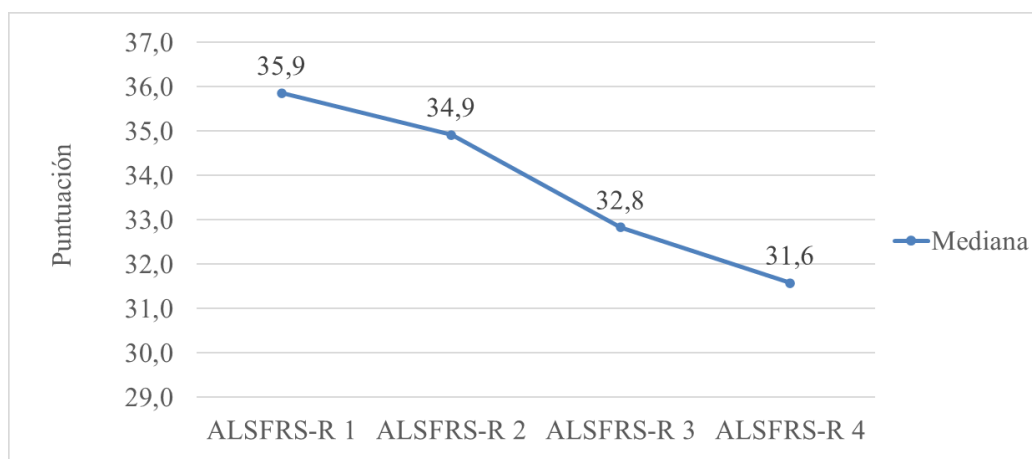
La **Tabla 20** y la **Figura 6** muestran una tendencia hacia una menor ALSFRS-R en los pacientes con ELA durante el seguimiento en las diferentes consultas. De una mediana de 38 en la primera consulta se pasa a 31 en la cuarta consulta, alrededor del año tras el diagnóstico.

Tabla 20. Evolución del ALSFRS-R en los pacientes con ELA.

Puntuación	N	Percentil 25	Percentil 75	Mediana
ALSFRS-R 1	176	30	43	38,0
ALSFRS-R 2	147	29	42	37,0
ALSFRS-R 3	116	27	40	33,5
ALSFRS-R 4	93	24	33	31,0

ALSFRS-R: escala de calificación funcional de la ELA revisada; **ALSFRS-R 1:** puntuación de la escala en la primera consulta. **ALSFRS-R 2:** puntuación de la escala en la segunda consulta. **ALSFRS-R 3:** puntuación de la escala en la tercera consulta. **ALSFRS-R 4:** puntuación de la escala en la cuarta consulta

Figura 6. Gráfico de líneas que muestra la tendencia del cuestionario ALSFRS-R en las cuatro primeras consultas.



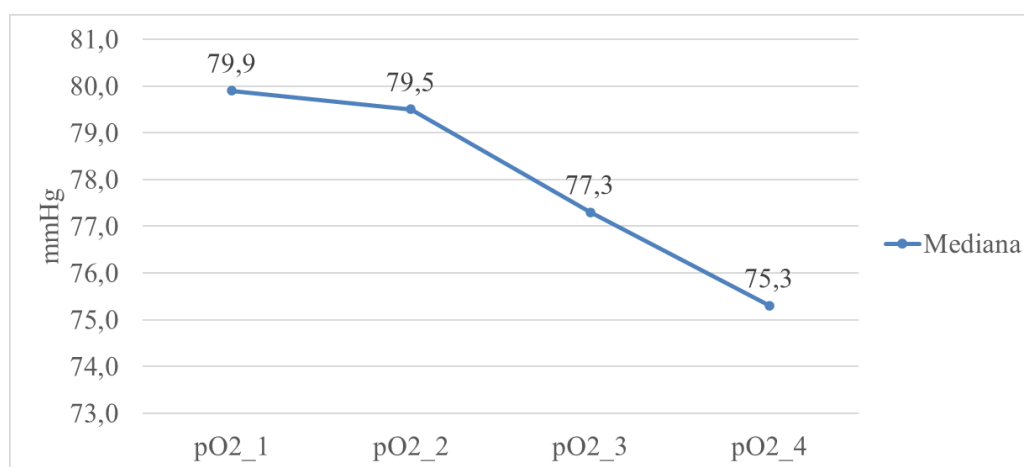
La **Tabla 21** y la **Figura 7** muestran una tendencia hacia una menor pO_2 en los pacientes con ELA durante el seguimiento en las diferentes consultas.

Tabla 21. Evolución de la pO₂ en los pacientes con ELA.

mmHg	n	Percentil 25	Percentil 75	Mediana
pO ₂ _1	140	73,8	86,5	79,9
pO ₂ _2	89	70,4	85,1	79,5
pO ₂ _3	54	71,1	83,3	77,3
pO ₂ _4	26	67,0	84,6	75,3

pO₂: presión parcial de oxígeno; pO₂_1: pO₂ en la primera consulta; pO₂_2: pO₂ en la segunda consulta; pO₂_3: pO₂ en la tercera consulta; pO₂_4: pO₂ en la cuarta consulta.

Figura 7. Gráfico de líneas que muestra la tendencia de la pO₂ en las cuatro primeras consultas.



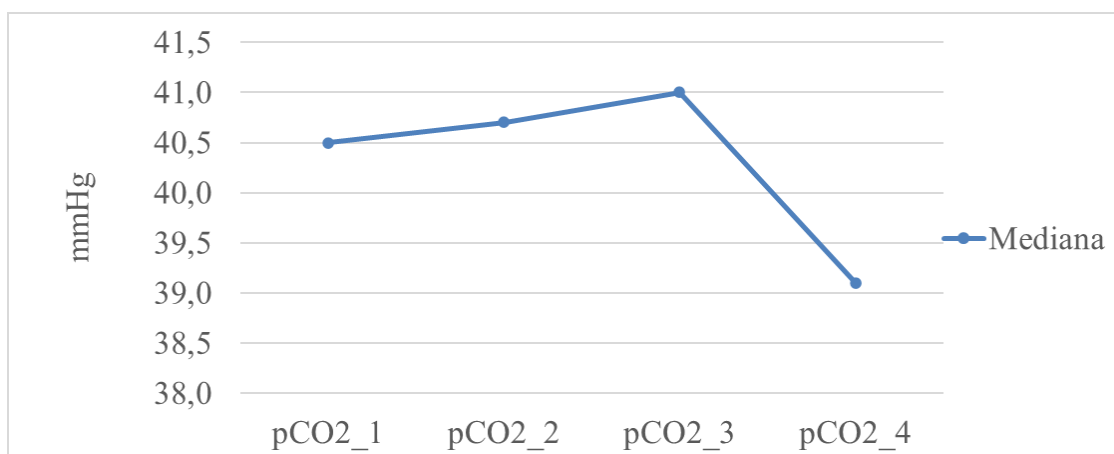
La **Tabla 22** y la **Figura 8** no muestran cambios en la pCO₂ en los pacientes con ELA durante el seguimiento en las diferentes consultas.

Tabla 22. Evolución de la pCO₂ en los pacientes con ELA.

mm/Hg	n	Percentil 25	Percentil 75	Mediana
pCO ₂ _1	140	37,1	44,6	40,5
pCO ₂ _2	89	37,7	44,5	40,7
pCO ₂ _3	54	38,1	44,9	41,0
pCO ₂ _4	26	35,7	48,7	39,1

pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; pCO₂_1: pCO₂ en la primera consulta; pCO₂_2: pCO₂ en la segunda consulta; pCO₂_3: pCO₂ en la tercera consulta; pCO₂_4: pCO₂ en la cuarta consulta.

Figura 8. Gráfico de líneas que muestra la tendencia de la pCO₂ en las cuatro primeras consultas.



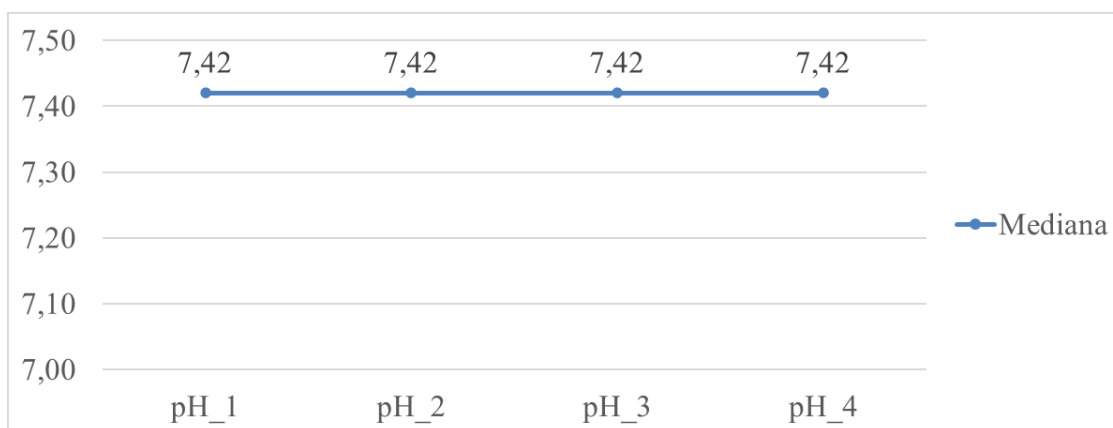
La **Tabla 23** y la **Figura 9** no muestran cambios en el pH en los pacientes con ELA durante el seguimiento en las diferentes consultas.

Tabla 23. Evolución del pH en los pacientes con ELA.

	n	Percentil 25	Percentil 75	Mediana
pH_1	140	7,41	7,43	7,42
pH_2	89	7,40	7,43	7,42
pH_3	54	7,40	7,44	7,42
pH_4	26	7,41	7,44	7,42

pH_1: pH en la primera consulta; **pH_2:** pH en la segunda consulta; **pH_3:** pH en la tercera consulta; **pH_4:** pH en la cuarta consulta.

Figura 9. Gráfico de líneas que muestra la tendencia del pH en las cuatro primeras consultas.



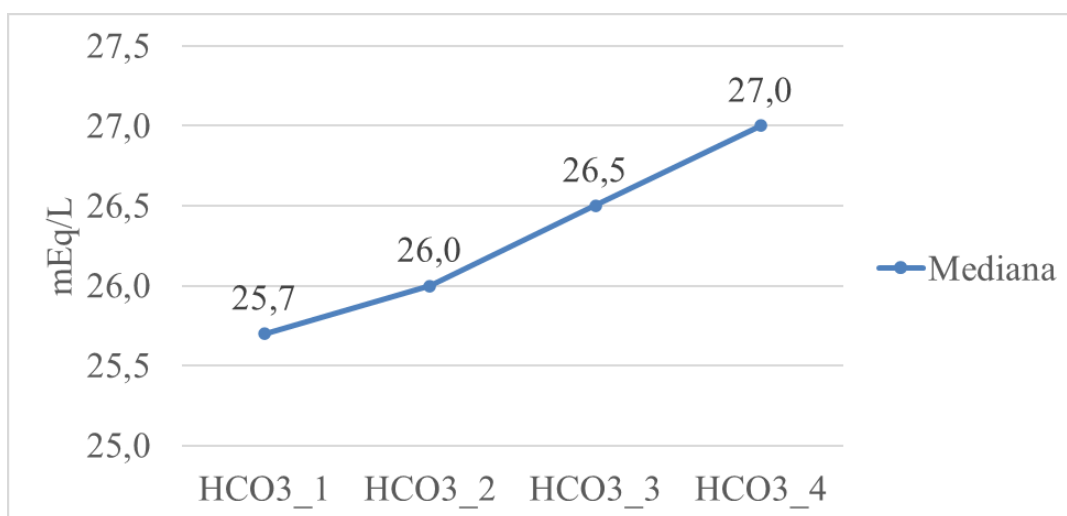
La **Tabla 24** y la **Figura 10** muestran una tendencia del HCO_3^- a incrementarse en los pacientes con ELA durante el seguimiento en las diferentes consultas. Esto probablemente tenga relación con la presencia de hipoventilación en estos enfermos a medida que evoluciona la enfermedad.

Tabla 24. Evolución del HCO_3^- en los pacientes con ELA.

mEq/L	N	Percentil 25	Percentil 75	Mediana
HCO₃_1	139	23,8	28	25,7
HCO₃_2	88	24,0	28,5	26,0
HCO₃_3	54	24,8	28,8	26,5
HCO₃_4	26	23,0	31,3	27,0

HCO_3^- : bicarbonato; **HCO₃_1**: HCO_3^- en la primera consulta; **HCO₃_2**: HCO_3^- en la segunda consulta; **HCO₃_3**: HCO_3^- en la tercera consulta; **HCO₃_4**: HCO_3^- en la cuarta consulta.

Figura 10. Gráfico de líneas que muestra la tendencia del HCO₃ en las cuatro primeras consultas.



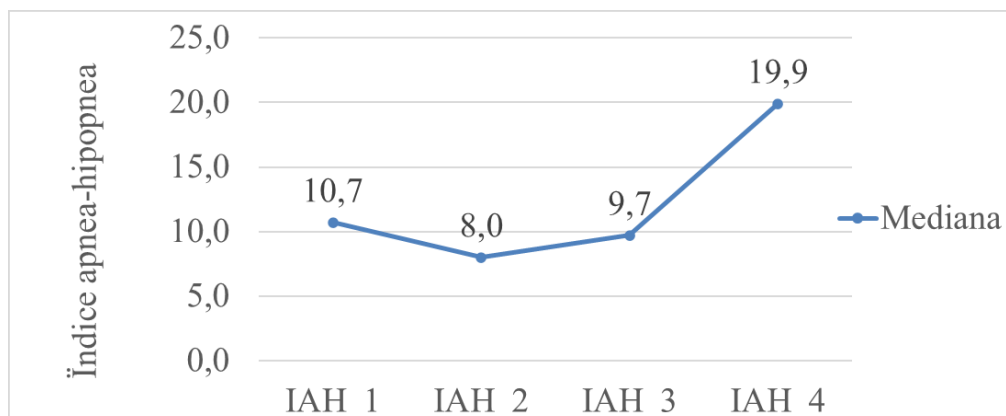
La **Tabla 25** y la **Figura 11** muestran una tendencia del IAH a reducirse en los pacientes con ELA durante el seguimiento en las diferentes consultas, salvo en la última revisión, donde se observa un ascenso marcado. Este dato no es significativo, ya que solamente 9 pacientes disponen de la poligrafía respiratoria en la cuarta consulta.

Tabla 25. Evolución del IAH en los pacientes con ELA.

mm/Hg	n	Percentil 25	Percentil 75	Mediana
IAH_1	152	4,4	21	10,7
IAH_2	65	3,4	18,5	8,0
IAH_3	26	2,9	23,9	9,7
IAH_4	9	8,8	36,6	19,9

IAH: índice apnea-hipopnea; **IAH_1:** IAH en la primera consulta; **IAH_2:** IAH en la segunda consulta; **IAH_3:** IAH en la tercera consulta; **IAH_4:** IAH en la cuarta consulta.

Figura 11. Gráfico de líneas que muestra la tendencia del IAH en las cuatro primeras consultas.



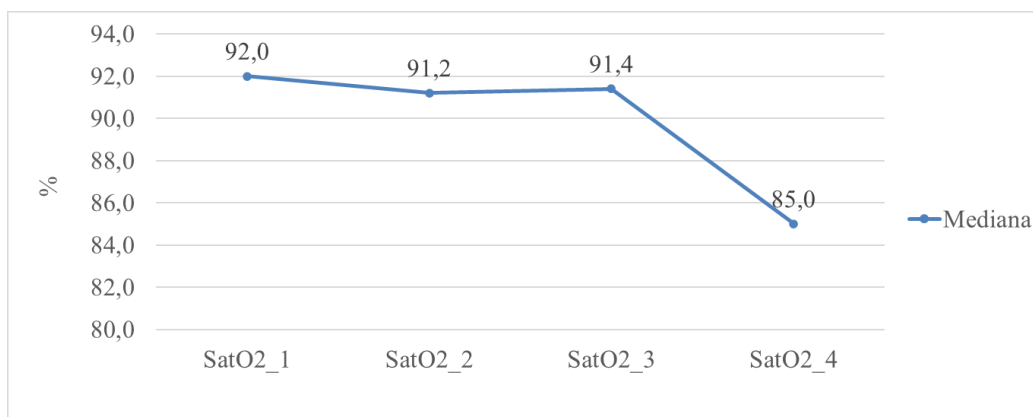
La **Tabla 26** y la **Figura 12** muestran un descenso progresivo de la saturación media en las sucesivas consultas. En la cuarta consulta tras el diagnóstico la saturación es claramente baja (85% de mediana), sugiriendo la presencia de hipoventilación.

Tabla 26. Evolución de la SatO₂ en los pacientes con ELA.

%	n	Percentil 25	Percentil 75	Mediana
SatO ₂ _1	152	90,6	93,5	92,0
SatO ₂ _2	65	89,7	93,0	91,2
SatO ₂ _3	26	90,1	92,7	91,4
SatO ₂ _4	9	72,5	87,5	85,0

SatO₂: saturación de oxígeno; **SatO₂_1**: SatO₂ en la primera consulta; **SatO₂_2**: SatO₂ en la segunda consulta; **SatO₂_3**: SatO₂ en la tercera consulta; **SatO₂_4**: SatO₂ en la cuarta consulta

Figura 12. Gráfico de líneas que muestra la tendencia de la SatO₂ en las cuatro primeras consultas.



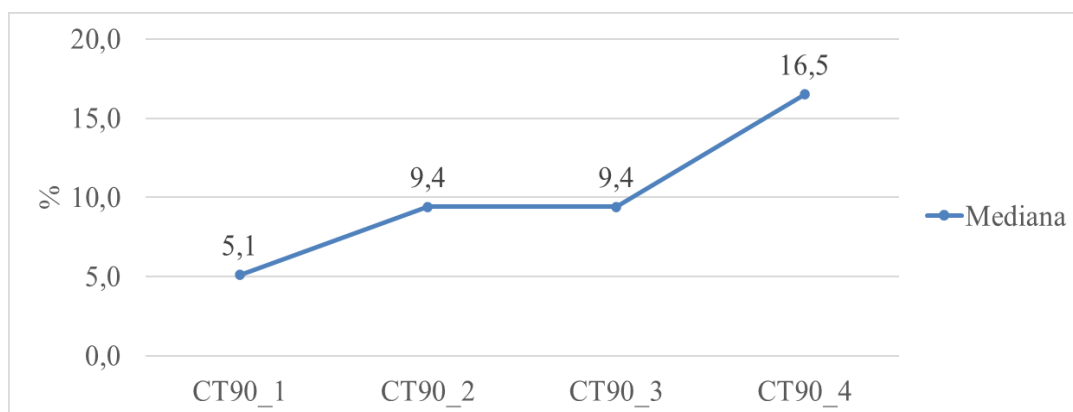
La **Tabla 27** y la **Figura 13** muestran una tendencia de la CT90 a aumentar en los pacientes con ELA durante el seguimiento en las diferentes consultas. En la cuarta consulta tras el diagnóstico, la CT90 es del 16%, sugiriendo la presencia de hipoventilación.

Tabla 27. Evolución de la CT90 en los pacientes con ELA.

%	n	Percentil 25	Percentil 75	Mediana
CT90_1	152	0,8	21,8	5,1
CT90_2	65	1,6	37,8	9,4
CT90_3	26	0,8	32,0	9,4
CT90_4	9	0,9	44,1	16,5

CT90: tiempo acumulado con saturación de oxihemoglobina por debajo del 90%; **CT90_1:** CT90 en la primera consulta; **CT90_2:** CT90 en la segunda consulta; **CT90_3:** CT90 en la tercera consulta; **CT90_4:** CT90 en la cuarta consulta.

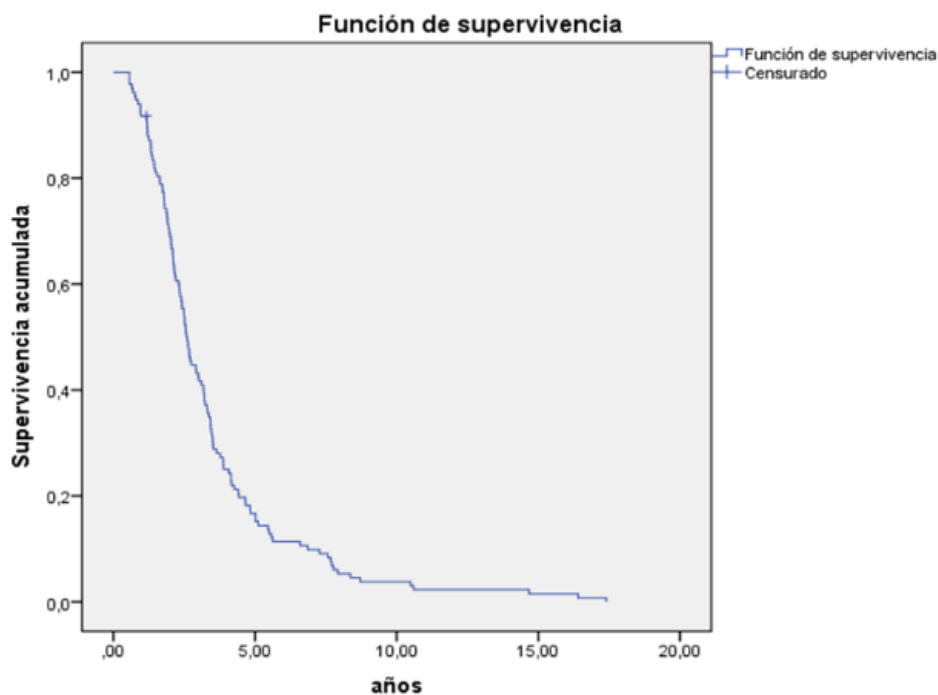
Figura 13. Gráfico de líneas que muestra la tendencia de la CT90 en las cuatro primeras consultas.



4. SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON ELA

En la **Figura 14** se muestra la curva de supervivencia acumulada de los pacientes desde el inicio de los síntomas. La supervivencia media fue de $3,4 \pm 0,2$ años (IC 95%: 2,9-3,9) y la mediana de $2,6 \pm 0,13$ años (IC 95%: 2,3-2,8). El 20% de los casos (40 pacientes) fallecen a los dos años del inicio de los síntomas.

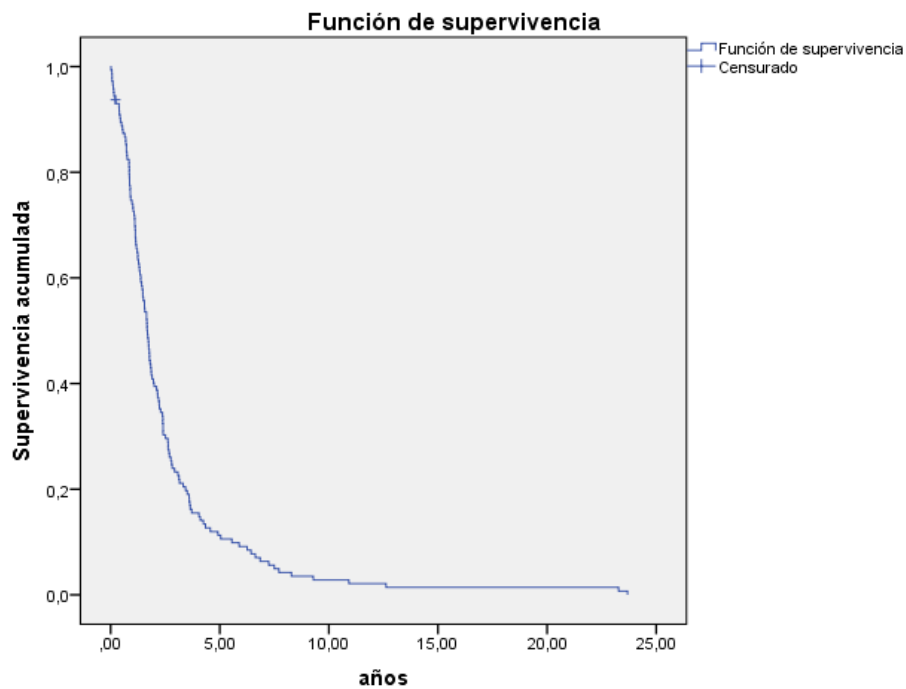
Figura 14. Curva de supervivencia acumulada desde el inicio de los síntomas.



En la **Figura 15** se observa la curva de supervivencia acumulada desde el diagnóstico, siendo la supervivencia media desde el diagnóstico de $2,6 \pm 0,3$ años (IC 95%: 2,0-3,1) y la mediana de $1,7 \pm 0,2$ años (IC 95%: 1,5-1,9) años.

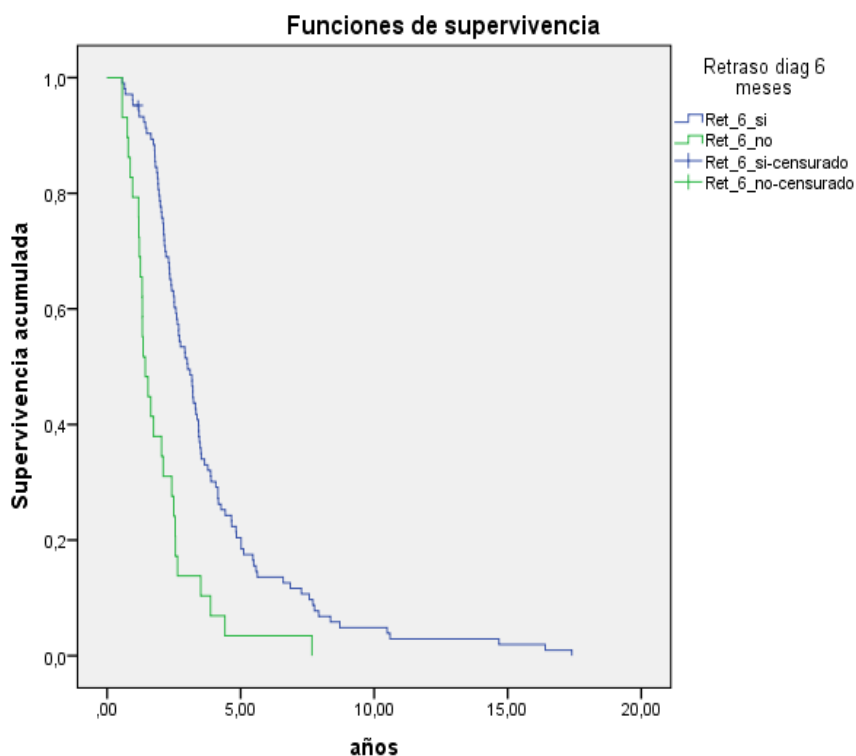
Al año del diagnóstico han fallecido 40 pacientes (20%), mientras que 16 (el 8%) sobreviven a los 5 años del diagnóstico y 4 de ellos (2%) sobreviven más de 10 años tras el diagnóstico.

Figura 15. Curva de supervivencia acumulada desde el diagnóstico.



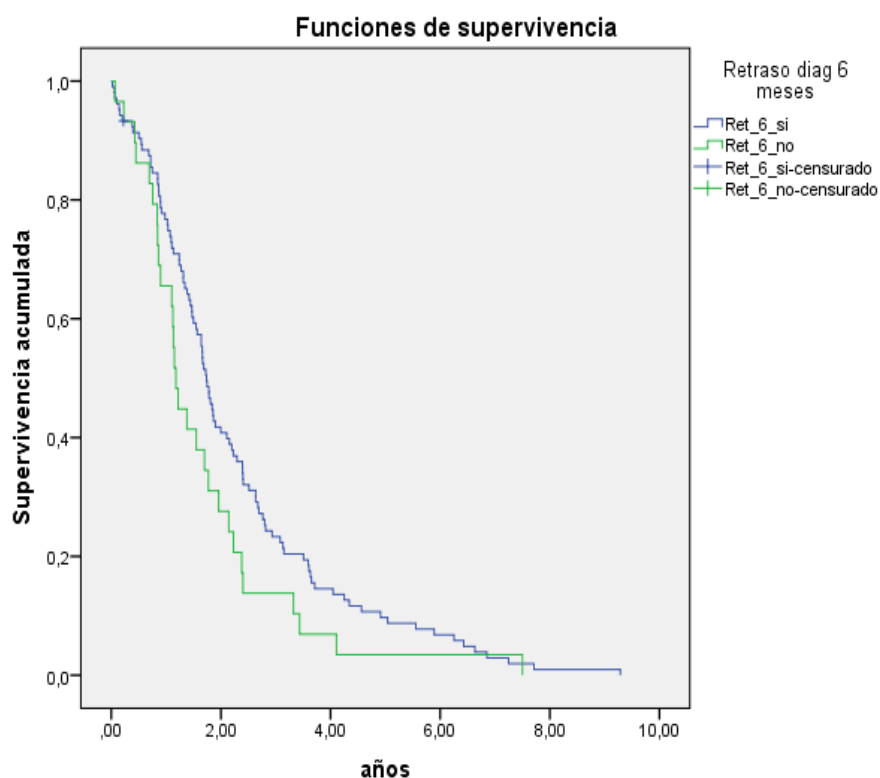
En la **Figura 16**, se observa que la supervivencia media de los pacientes con retraso diagnóstico de más de 6 meses desde el inicio de síntomas fue de $3,8 \pm 0,3$ años (IC 95%: 3,2-4,4) y la mediana de $3,0 \pm 0,2$ años (IC 95%: 2,5-3,5), mientras que la supervivencia media de los que tenían un retraso diagnóstico inferior a 6 meses fue de $2,0 \pm 0,3$ años (IC 95%: 1,4-2,5) y la mediana fue de $1,4 \pm 0,2$ años (IC 95%: 1,1-1,8), siendo esta diferencia significativa (log-rank $p=0,000$).

Figura 16. Supervivencia de los pacientes con un retraso diagnóstico superior e inferior a 6 meses desde el inicio de síntomas.



En la **Figura 17** se muestra que la supervivencia media de los pacientes con retraso diagnóstico de más de 6 meses desde el diagnóstico fue de $2,3 \pm 0,2$ años (IC 95%: 1,9-2,6) y la mediana de $1,7 \pm 0,1$ años (IC 95%: 1,6-1,9), mientras que la supervivencia media de los que tenían un retraso diagnóstico inferior a 6 meses fue de $1,7 \pm 0,3$ años (IC 95%: 1,2-2,2) y la mediana fue de $1,2 \pm 0,1$ años (IC 95%: 1,0-1,3), siendo esta diferencia significativa (log-rank $p=0,05$).

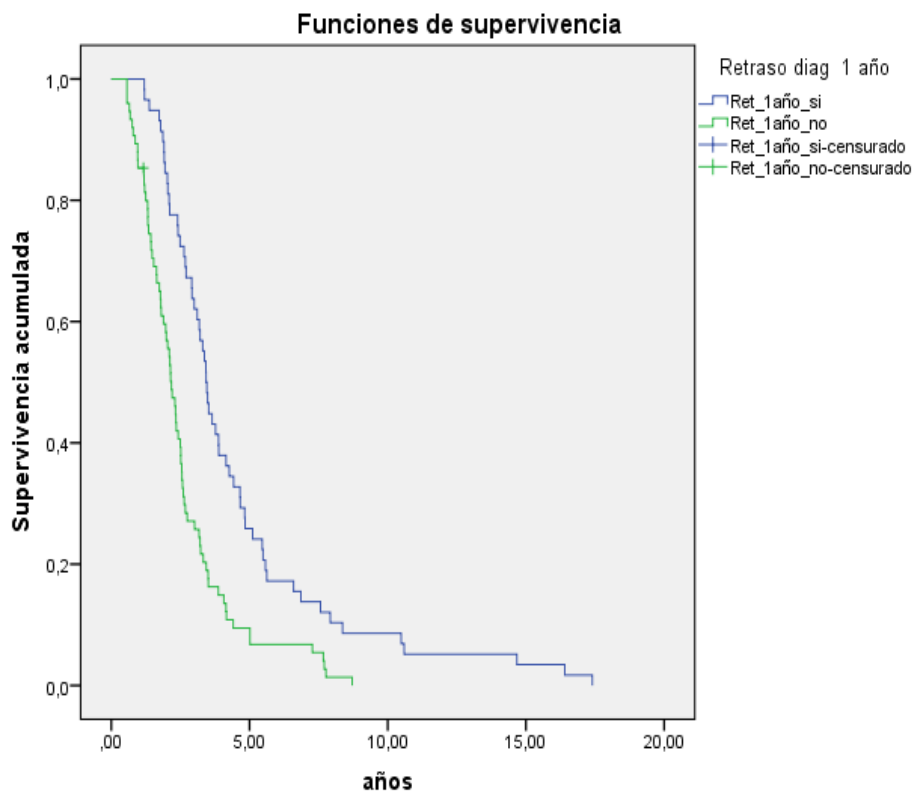
Figura 17. Supervivencia de los pacientes con un retraso diagnóstico superior e inferior a 6 meses desde el diagnóstico de la enfermedad.



A continuación, se tomó un punto de corte diferente para valorar el retraso diagnóstico, pasando de 6 meses a 1 año. Sin embargo, los resultados obtenidos fueron similares.

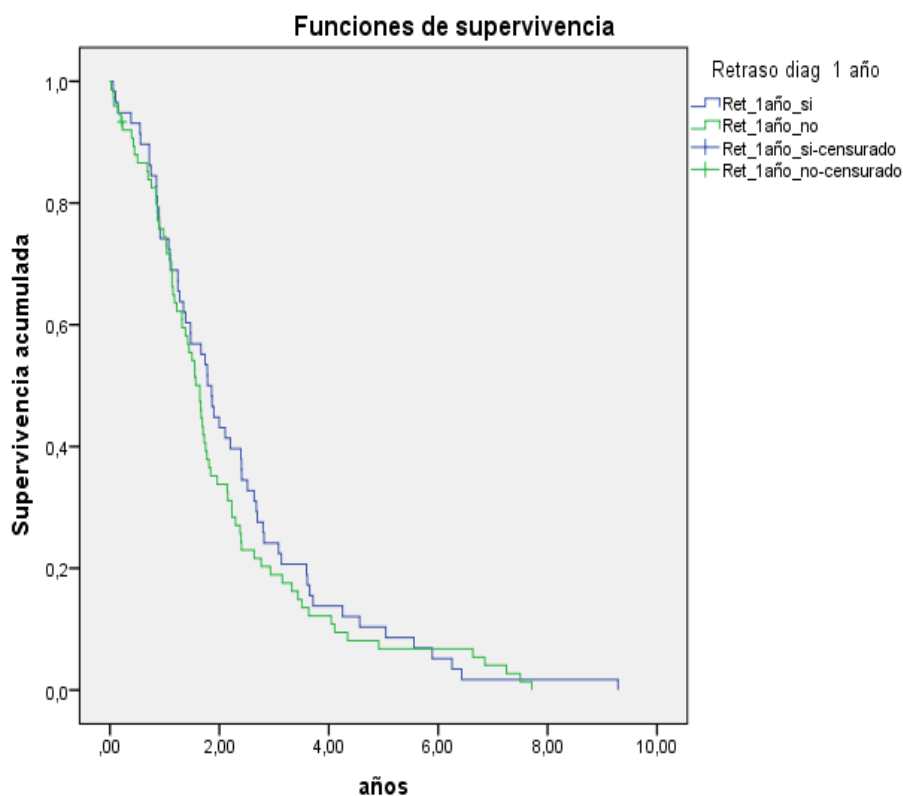
En la **Figura 18** se observa cómo la supervivencia media de los pacientes con retraso diagnóstico de más de 1 año desde el inicio de los síntomas fue de $4,5 \pm 0,4$ años (IC 95%: 3,6-5,4) y la mediana de $3,4 \pm 0,1$ años (IC 95%: 3,1-3,7), mientras que aquellos en donde el retraso era inferior a un año tenían una supervivencia media de $2,6 \pm 0,2$ años (IC 95%: 2,1-3,0) y una mediana de $1,4 \pm 0,2$ años (IC 95%: 1,1-1,8), siendo significativa esta diferencia (log-rank $p=0,000$).

Figura 18. Supervivencia de los pacientes con un retraso diagnóstico superior e inferior a 1 año desde el inicio de síntomas.



En la **Figura 19** se muestra que la supervivencia media de los pacientes con retraso diagnóstico de más de 1 año desde el diagnóstico fue de $2,3 \pm 0,2$ años (IC 95%: 1,8-2,7) y la mediana de $1,8 \pm 0,1$ años (IC 95%: 1,5-2,1), mientras que la supervivencia media de los que tenían un retraso diagnóstico inferior a 1 año fue de $2,1 \pm 0,2$ años (IC 95%: 1,6-2,4) y la mediana fue de $1,6 \pm 0,1$ años (IC 95%: 1,5-1,9). En este caso no existen diferencias significativas en ambos grupos (log-rank $p=0,43$).

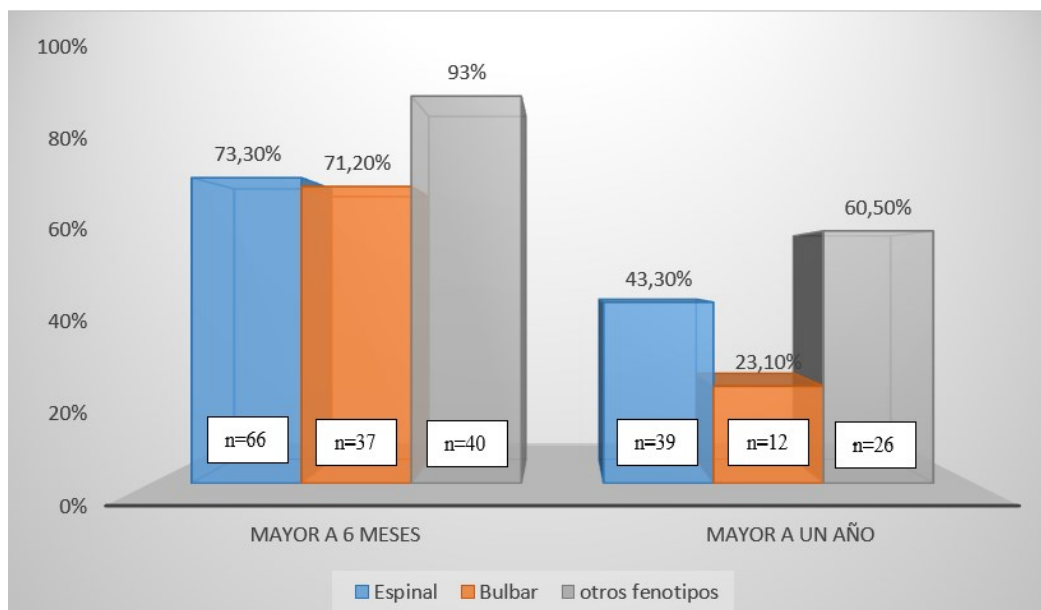
Figura 19. Supervivencia de los pacientes con un retraso diagnóstico superior e inferior a 1 año desde el diagnóstico de la enfermedad.



El fenotipo de la ELA se ha visto que también influye en el retraso diagnóstico. En nuestra cohorte observamos como formas clínicas diferentes a la ELA espinal y bulbar (pacientes con atrofia muscular progresiva, esclerosis lateral primaria, hemipléjica de Mills, pseudopolineurítica, *flail arm* y *flail leg*) son las que tienen un mayor retraso diagnóstico (en el 93% es superior a 6 meses y en 60,5% es mayor a un año), mientras que la ELA bulbar es la que se diagnostica antes (en el 73,3% de los sujetos hay un retraso mayor a 6 meses, mientras en que solamente el 23,1% tiene un retraso superior a un año). Solamente dos pacientes con una ELA no espinal ni bulbar han sido diagnosticados antes de los 6 meses (**Figura 20**).

Por otra parte, existe una correlación entre retraso diagnóstico y la supervivencia desde el inicio de los síntomas (0,774; $p=0,00$) así como entre retraso diagnóstico y la supervivencia desde el diagnóstico (0,343; $p=0,00$).

Figura 20. Retraso diagnóstico en función de la forma clínica de ELA.



Además de influir en el retraso diagnóstico, el fenotipo de la ELA también influye en el pronóstico. Como se muestra en las **Figuras 21 y 22**, los pacientes con formas clínicas de ELA diferentes al espinal y bulbar son los que presentan una mejor supervivencia, tanto desde el inicio de los síntomas (media de $5,3 \pm 0,8$ años (IC 95%: 3,8-6,8) versus $3,1 \pm 0,3$ años (IC 95%: 2,5-3,7) en la ELA espinal y $2,7 \pm 0,2$ años (IC 95%: 2,2-3,2) en la ELA bulbar (log-rank $p=0,002$) como desde el diagnóstico (media de $3,8 \pm 0,8$ años (IC 95%: 2,2-5,4) en los otros fenotipos de ELA frente a $2,5 \pm 0,4$ años (IC 95%: 1,7-3,3) en la ELA espinal y $1,8 \pm 0,2$ años (IC 95%: 1,4-2,3) en la ELA bulbar (log-rank $p=0,02$).

Figura 21. Supervivencia desde el inicio de los síntomas en función de la forma clínica de ELA.

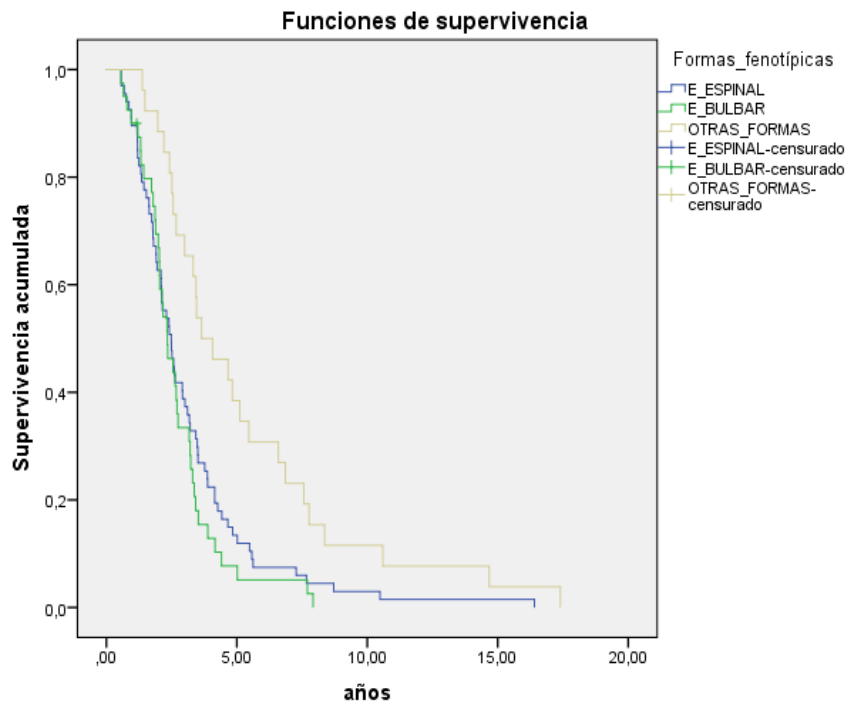
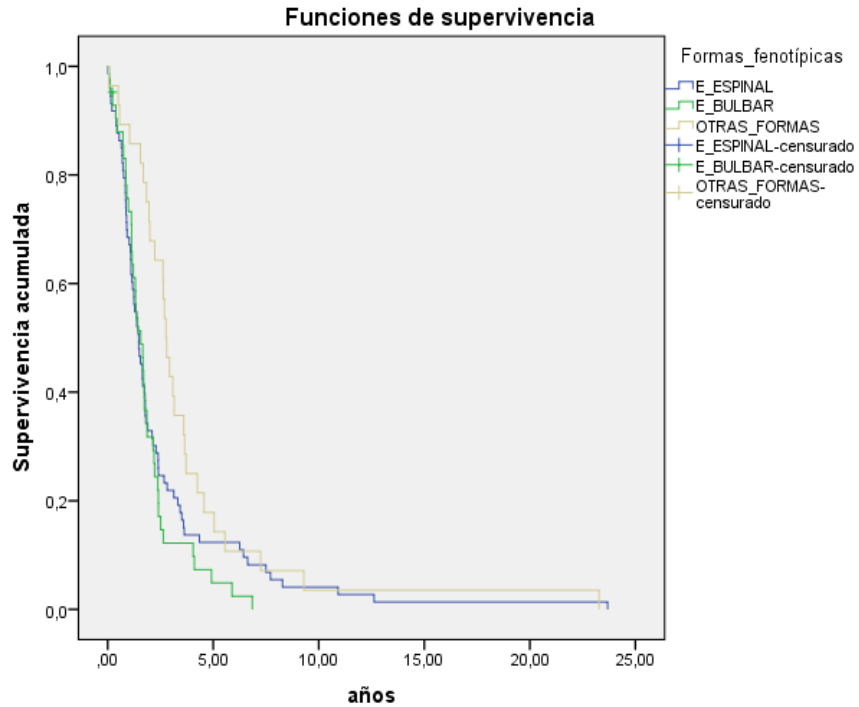


Figura 22. Supervivencia desde el diagnóstico en función de la forma clínica de ELA.



En la **Figura 23** se muestra la supervivencia en función de si el paciente presenta una forma clínica de ELA bulbar u otras formas (en este caso, también se incluye a los sujetos con ELA espinal en el grupo de otros fenotipos). La ELA bulbar es la que tiene un peor pronóstico desde el inicio de los síntomas (media de supervivencia de $2,7 \pm 0,3$ años (IC 95%: 2,2-3,2) versus $3,7 \pm 0,3$ años (IC 95%: 3,1- 4,3) en los otros fenotipos. La mediana es de $2,3 \pm 0,2$ años (IC 95%: 1,8-2,8 vs $2,7 \pm 0,2$ años (IC 95%: 3,1-3,7), log-rank $p=0,03$. Cuando se analiza la supervivencia desde el diagnóstico de la enfermedad (**Figura 24**) se observan también diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (media de $1,9 \pm 0,2$ años (IC 95%: 1,4-2,3) en la ELA bulbar versus $2,9 \pm 0,4$ años (IC 95%: 2,41- 3,6) en la ELA no bulbar. La mediana es de $1,6 \pm 0,2$ años (IC 95%: 1,1-2,0 vs $1,7 \pm 0,2$ años (IC 95%: 1,5-1,9) log-rank $p=0,05$).

Figura 23. Supervivencia desde el inicio de los síntomas en función del fenotipo (ELA bulbar versus otras formas clínicas).

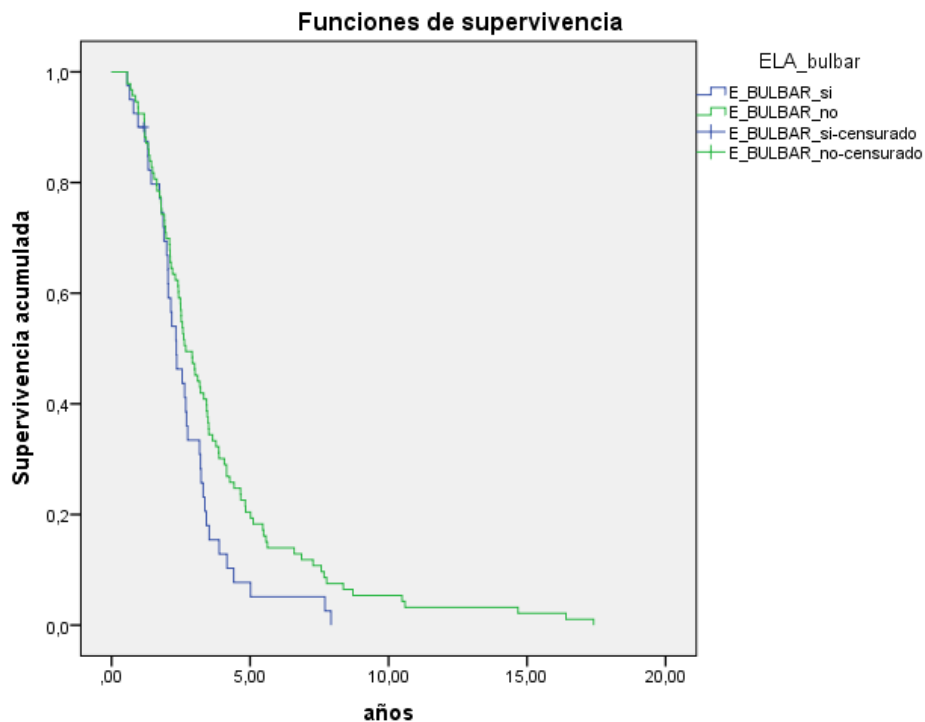
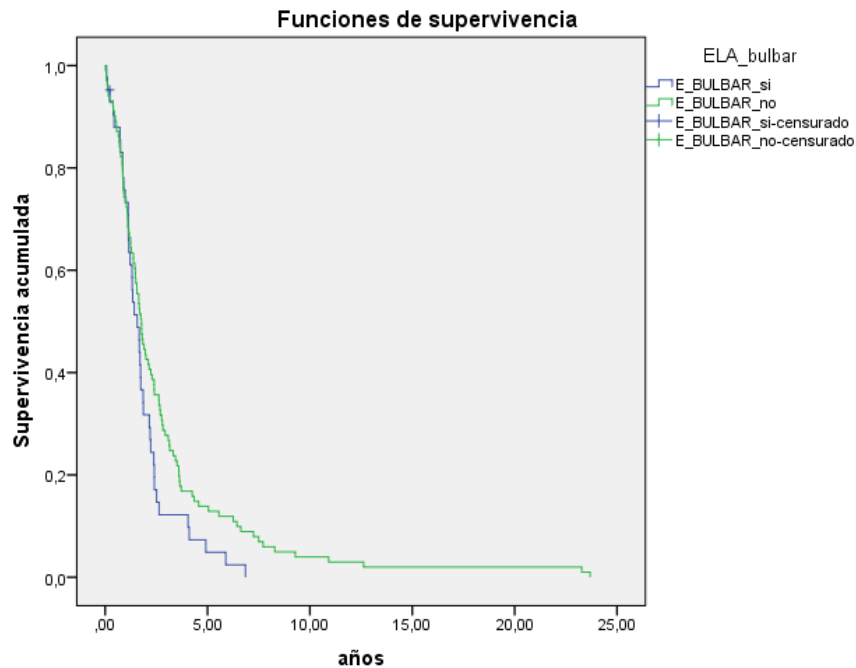


Figura 24. Supervivencia desde el diagnóstico en función de la forma clínica (ELA bulbar versus otras formas clínicas).



En las **Figura 25 y 26** se muestra que de manera no significativa la supervivencia es mayor en las mujeres que en los varones, tanto desde el inicio de los síntomas (media varones de $2,3 \pm 0,3$ años (IC 95%: 1,9-2,9) versus mujeres de $3,5 \pm 0,3$ años (IC 95%: 2,8-4,1); mediana varones de $2,5 \pm 0,4$ años (IC 95%: 1,8-3,2) versus mujeres de $2,6 \pm 0,1$ años (IC 95%: 2,4-2,9) como desde el diagnóstico de la enfermedad (media varones de $2,3 \pm 0,3$ años (IC 95%: 1,9-2,9) versus mujeres de $2,8 \pm 0,5$ años (IC 95%: 1,8-3,9); mediana varones de $1,7 \pm 0,2$ años (IC 95%: 1,4-2,1) versus mujeres de $1,7 \pm 0,1$ años (IC 95%: 1,5-1,8).

Figura 25. Supervivencia desde el inicio de los síntomas en función del sexo.

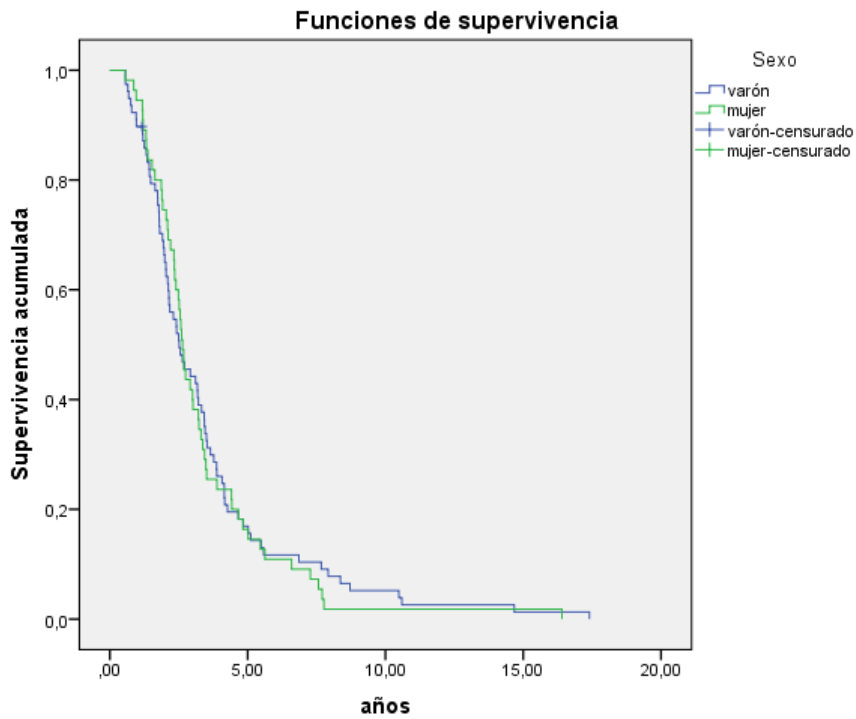
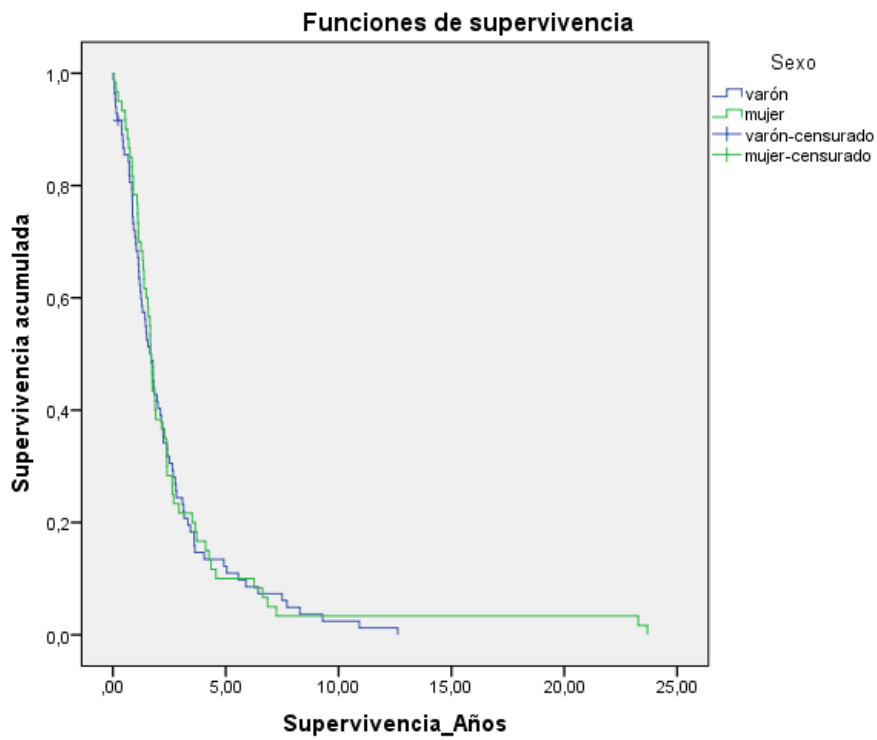


Figura 26. Supervivencia desde el diagnóstico en función del sexo.



En la **Figuras 27, 28 y 29** se observa la supervivencia de la AOS, según el nivel de gravedad. No hemos encontrado diferencias significativas entre los distintos niveles de apnea.

En la AOS leve la supervivencia media fue de $2,4 \pm 0,3$ años (IC 95%: 1,8-2,9) si el IAH es mayor de 5 versus $2,3 \pm 0,3$ años (IC 95%: 1,8-2,9) en el IAH menor de 5; la mediana fue de $1,7 \pm 0,1$ años (IC 95%: 1,6-1,9) si el IAH es mayor de 5 versus $1,8 \pm 0,1$ años (IC 95%: 1,6-2,1) en el IAH menor de 5; log rank 0,007. $p=0,9$.

En la AOS moderada la supervivencia media fue de $2,6 \pm 0,2$ años (IC 95%: 1,8-3,5) si el IAH es mayor de 15 versus $2,3 \pm 0,2$ años (IC 95%: 1,8-2,7) en el IAH inferior de 15; la mediana fue de $1,8 \pm 0,4$ años (IC 95%: 1,1-2,5) en el IAH mayor de 15 versus $1,7 \pm 0,1$ años (IC 95%: 1,5-1,8) en el IAH menor de 15; log rank 0,7. $p=0,39$.

En la AOS grave la supervivencia media fue de $2,5 \pm 0,9$ años (IC 95%: 0,6-4,4) si el IAH es mayor de 30 versus $2,3 \pm 0,2$ años (IC 95%: 2,0-2,7) en el IAH inferior a 30; la mediana fue de $1,1 \pm 0,1$ años (IC 95%: 0,8-1,4) en el IAH mayor de 30 versus $1,8 \pm 0,1$ años (IC 95%: 1,5-2,1) si el IAH es menor de 30; log rank 0,00. $p=0,9$

Figura 27. Supervivencia desde el diagnóstico de la enfermedad en AOS leve.

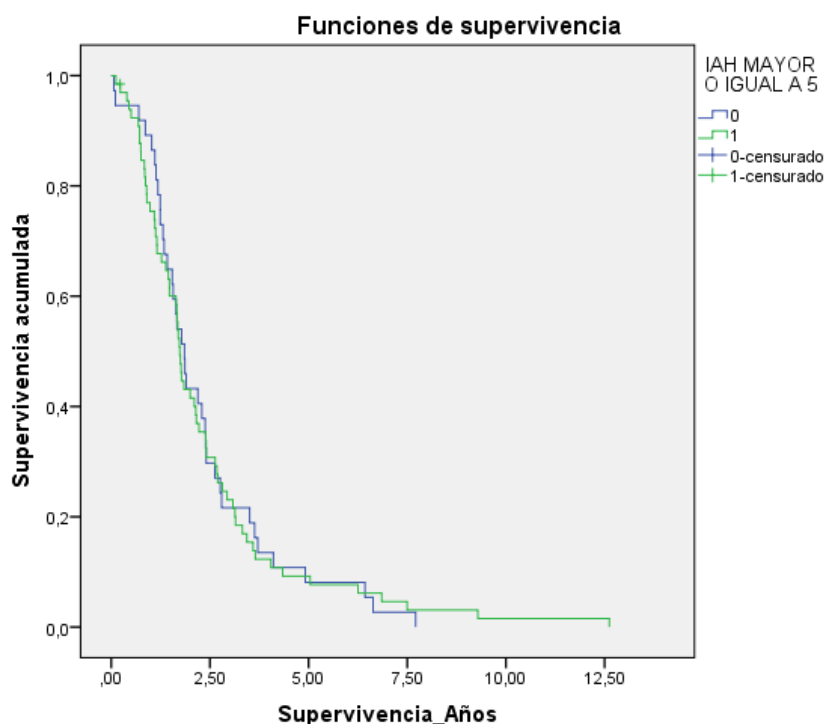


Figura 28. Supervivencia desde el diagnóstico de la enfermedad en AOS moderada.

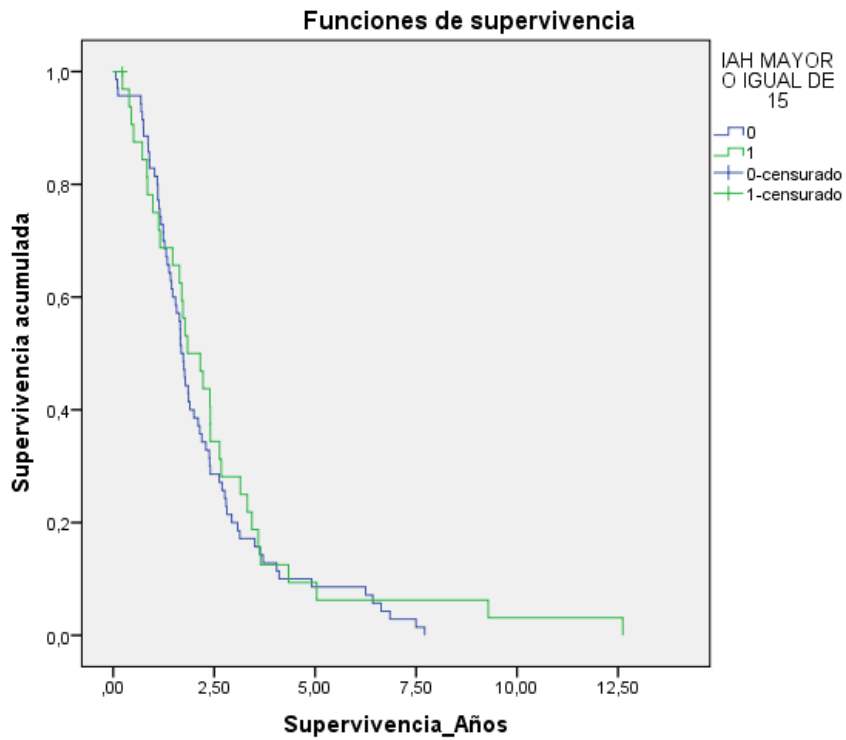
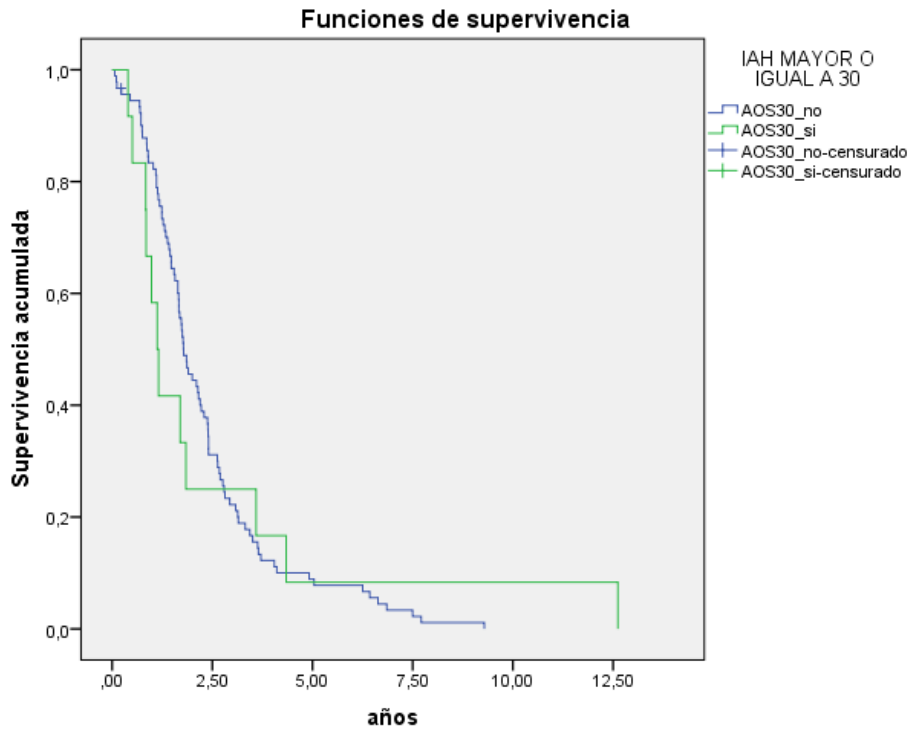


Figura 29. Supervivencia desde el diagnóstico de la enfermedad en AOS grave.



En la **Figura 30** se muestra cómo influye la CT90 en la supervivencia. Aquellos pacientes que tienen una mayor CT90 presentan una menor supervivencia media $1,8 \pm 0,2$ años (IC 95%: 1,4-2,2) si $CT90 > 30$ vs. $2,5 \pm 0,2$ años (IC 95%: 2,0-2,9) si $CT90 < 30$; mediana de $1,7 \pm 0,3$ años (IC 95%: 1,2-2,2) vs. $1,8 \pm 0,2$ años (IC 95%: 1,4-2,2); log-rank 0,04).

La influencia de la desaturación nocturna se mantiene a lo largo del tiempo, ya que los resultados son similares cuando se realiza el segundo control en la siguiente consulta ($2,2 \pm 0,2$ años (IC 95%: 1,7-2,7) si $CT90 > 30$ vs. $3,2 \pm 0,3$ años (IC 95%: 2,5-3,8) si $CT90 < 30$; mediana de $1,8 \pm 0,3$ años (IC 95%: 1,4-2,3) vs. $2,7 \pm 0,2$ años (IC 95%: 2,3-3,1); log rank 0,04) (**Figura 31**).

Figura 30. Supervivencia en función de la desaturación nocturna medida mediante la CT90 en la primera valoración.

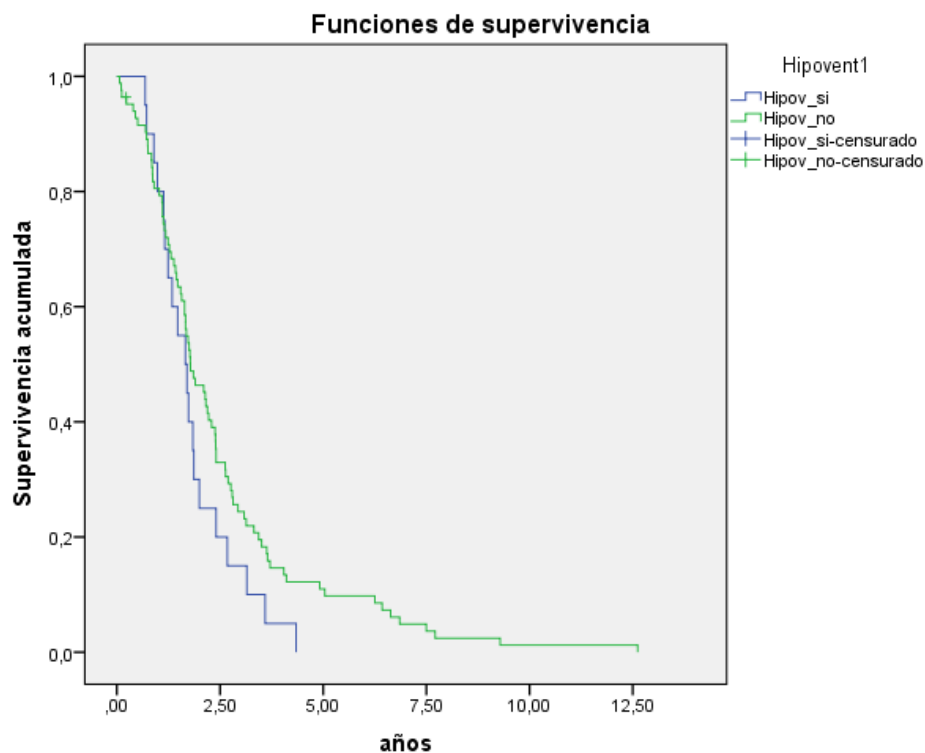
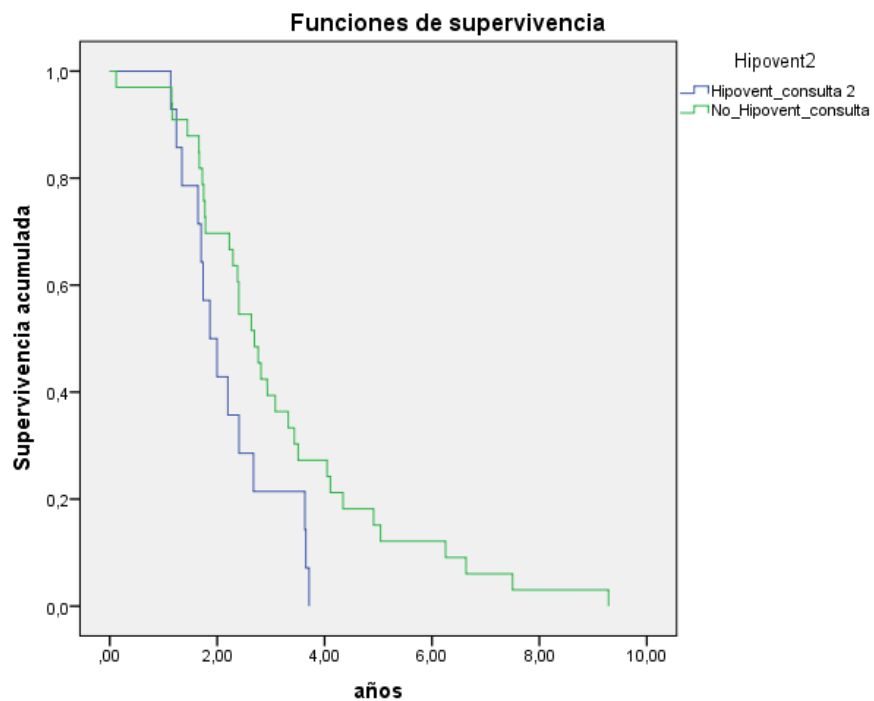


Figura 31. Supervivencia en función de la desaturación nocturna medida mediante la CT90 en la segunda valoración.



5. ANALISIS DE LAS AGRUPACIONES DE VARIABLES

Se realizó un análisis de clústeres mediante el programa WEKA, cuyos resultados se muestran en las siguientes tablas. Se han diseñado 3 modelos con diferentes clústeres en cada uno de ellos.

En el modelo 1 se describen cinco clústeres, cuyas características son las siguientes, como puede observarse en la **Tabla 28**:

Clúster 1: incluye 51 pacientes (25% del total de casos), siendo el grupo más numeroso. Predominan los varones con formas de ELA diferentes a la espinal y la bulbar. Esta cohorte presenta los mejores valores de PIM y PEM en la primera consulta, así como una FVC del 97,4%. Respecto al resto de clústeres, es el grupo que presenta un mayor período desde el diagnóstico hasta el inicio de la VNI (aunque la mayoría no la precisarán) o fallecimiento, lo cual está asociado a que no presentan alteraciones respiratorias durante el sueño. Sin embargo, presenta un alto número de ingresos, sobre todo en los servicios diferentes a neumología.

Clúster 2: es el menos numeroso, ya que abarca a solamente 29 pacientes (14% de los casos). En este grupo también predominan los varones sin formas espinales ni bulbares, pero con un mayor IMC que el clúster 1. Además, es el grupo que tiene una mayor puntuación en el cuestionario ALSFRS-R. Este grupo es el que presenta mayores alteraciones del sueño, tanto por la presencia de AOS (IAH cercano a 40) como por la desaturación nocturna (CT90 de 40,68%, con una saturación mínima de 77,31). Es el grupo que tiene un mayor retraso diagnóstico desde el inicio de los síntomas. Este hecho probablemente esté relacionado con que la clínica de la AOS predomina inicialmente sobre la clínica de debilidad de la ELA. Secundariamente a esto observamos que este clúster es el que presenta menor demanda hospitalaria por clínica respiratoria, ya que son los que menos asistencias a urgencias o ingresos hospitalarios por causa respiratoria presentan, mientras que son los que presentan mayor número de asistencias a urgencias por otras causas.

Clúster 3: representa el 21% del grupo de pacientes (43 casos). Predominantemente son mujeres con fenotipo de ELA espinal, aunque es el clúster que presenta una puntuación más baja en el apartado de evaluación de la función bulbar en el cuestionario ALSFRS-R. Es el grupo que tiene un menor retraso diagnóstico, ya que son los que antes

se diagnostican desde el inicio de los síntomas, así como una menor supervivencia debido a que es el grupo que antes fallece desde el inicio de los síntomas. Además, son los pacientes que tienen más ingresos y asistencias a urgencias, sobre todo de causa respiratoria.

Clúster 4: incluye a 43 pacientes (21% del total). En este caso, también predominan las mujeres con una ELA espinal, pero es el grupo que presenta una mayor edad media. Al igual que el clúster previo, también presentan una baja supervivencia, pero en este caso se debe sobre todo a un período más corto de fallecer o inicio de VNI desde el diagnóstico de la enfermedad (a diferencia del grupo previo que era desde el inicio de los síntomas). Aunque prácticamente no presentan eventos obstructivos durante el sueño, si tienen una desaturación nocturna relevante. Además, son los sujetos que tienen una pO₂ más baja y un bicarbonato más alto diurnos.

Clúster 5: representa el 17% de la muestra (35 pacientes). La mayoría son varones jóvenes con ELA espinal, con el IMC más bajo en comparación con el resto de los clústeres. Son los que tienen los valores más bajos de FVC y de las presiones respiratorias en la primera consulta y una menor puntuación en la función respiratoria de la escala ALSFRS-R. No presentan alteraciones respiratorias durante el sueño ni en el intercambio gaseoso. A pesar del importante retraso diagnóstico que les caracteriza tienen la mejor supervivencia desde el inicio de los síntomas del grupo.

Tabla 28. Análisis de clústeres clínicos a través de k-medias (modelo 1).

	ELA global (201)	Clúster 1 (n=51)	Clúster 2 (n=29)	Clúster 3 (n=43)	Clúster 4 (n=43)	Clúster 5 (n=35)
Edad	67,99	66,92	71,10	66,53	73,16	62,37
Sexo	Varón	Varón	Varón	Mujer	Mujer	Varón
IMC	27,34	27,84	28,49	27,19	26,99	26,26
Formas clínicas	Espinal	Otras formas	Otras formas	Espinal	Espinal	Espinal
ALS-FRS-R						
* Total	35,86	34,72	38,44	36,84	33,24	37,39
* Subtipo respiratorio	10,76	10,82	11,09	11	9,80	11,25
* Subtipo bulbar	10,03	10,21	10,46	9,89	9,47	10,27
GSA						
* pO₂	80,16	80,17	77,67	82,12	77,60	82,96
* pCO₂	41,55	42,54	40,61	39,64	43,27	41,13
* HCO₃	26,04	26,35	25,45	25,34	27,07	25,69
Función pulmonar						
* FVC	93,14	97,40	100,54	93,65	93,13	80,18
* PIM	48,72	55,86	45,71	50,07	45,18	43,53
* PEM	52,84	58,71	50,31	53,18	53,91	44,65
Poligrafía respiratoria						
* IAH	15,84	15,36	39,58	14,00	12,03	3,8
* IAH >5	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
* IAH >15	No	No	Sí	No	No	No
* IAH > 30	No	No	Sí	No	No	No
* AO	7,79	7,98	20,71	5,73	6,06	1,47
* Hipopneas	8,29	7,28	17,36	9,94	6,89	1,98
* SaO₂ med	91,70	91,86	90,28	92,15	90,89	93,11
* SaO₂ mín	81,48	80,47	77,31	83,73	80,17	85,26
* CT90	18,49	12,71	40,68	13,96	27,8	2,65
* IDO	9,15	8,73	22,41	7,28	7,46	3,17
Necesidad VNI	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí
Tiempo inicio síntomas – diagnóstico	536,19	569,77	770,74	144,70	581,78	717,86
Tiempo inicio síntomas - fallecimiento	1224,77	1304,61	1351,82	952,23	1174,86	1399,33
Tiempo diagnóstico – fallecimiento	924,15	1185,09	1017,99	823,69	650,25	926,12
Tiempo diagnóstico – VNI	421,74	474,37	454,41	398,41	355,32	428,27
Retraso diagnóstico 6m	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Retraso diagnóstico 12m	No	No	Sí	No	Sí	Sí
Ingresos NML	0,65	0,67	0,52	0,74	0,60	0,66
Urg NML	0,56	0,64	0,31	0,72	0,42	0,63
Ingresos otros	1,21	1,69	1,17	1,19	0,95	0,91
Urg otros	1,56	1,73	2,17	1,58	1	1,49

ALSFRS-R: escala de calificación funcional de la ELA revisada; **AO**: apneas obstructivas; **CT90**: tiempo acumulado con saturación de oxihemoglobina por debajo del 90%; **ELA**: esclerosis lateral

amiotrófica; **FVC**: capacidad vital forzada; **HCO₃**: bicarbonato; **IAH**: índice de apnea-hipopnea; **IDO**: índice de desaturación de oxígeno por hora; **IMC**: índice de masa corporal; **NML**: neumología; **pO₂**: presión parcial de oxígeno; **pCO₂**: presión parcial de dióxido de carbono; **PIM**: presión inspiratoria máxima; **PEM**: presión espiratoria máxima; **SaO₂**: saturación de oxígeno; **VNI**: ventilación no invasiva

En el segundo modelo se describen cuatro clústeres, cuyas características son las siguientes, como se definen en la **Tabla 29**:

Clúster 1: abarca a 61 pacientes (30% de los casos a estudio). En este grupo hay que destacar la presencia de varones sin formas espinales o bulbares de ELA, los cuales presentan los mejores valores de PIM y PEM en la primera consulta y no tiene alteraciones respiratorias durante el sueño. Además, la mayoría no precisarán VNI. Esto parece que va asociado a que presentan un buen pronóstico, ya que en comparación con el resto de los grupos son los que presentan el mayor tiempo desde que comienzan con los síntomas o el diagnóstico de la enfermedad hasta el inicio de la VNI o el fallecimiento. Además, presentan un mayor número de ingresos de causa no respiratoria.

Clúster 2: es el grupo menos numeroso ya que incluye solamente a 29 casos (14% de los enfermos). También son varones, pero en este caso predomina el fenotipo de ELA bulbar. De manera similar al clúster 1 presentan una buena supervivencia (son los que más tardan en fallecer desde el inicio de los síntomas), a pesar de ser el grupo que tiene un mayor retraso diagnóstico. Este retraso en el diagnóstico podría estar justificado porque son pacientes con sobrepeso, con poco deterioro funcional medido por la escala ALSFRS-R y con presencia de AOS grave con importante desaturación nocturna. Finalmente, son el grupo que presenta mayor número de asistencias a urgencias por causas no respiratorias. Al mismo tiempo, son el conjunto que menos asiste a urgencias por causas respiratorias.

Clúster 3: incluye 36 casos (21% de la muestra). En este caso predominan las mujeres con ELA espinal, siendo las más jóvenes y las más delgadas del grupo total. Este es el clúster con un menor retraso diagnóstico y supervivencia, ya que son los que menos tardan en diagnosticarse y fallecer desde el inicio de los síntomas. Aunque no presentan alteraciones respiratorias durante el sueño ni alteraciones gasométricas son el grupo que

precisa VNI de manera más precoz. Esto podría estar asociado a que son los pacientes que tiene una FVC más baja en la primera consulta.

Clúster 4: es el grupo más numeroso, ya que incluye a 75 pacientes (37% de la muestra). Aquí también predominan las mujeres con ELA espinal. Son los pacientes que presentan mayor afectación funcional (los de menor puntuación en la escala ALSFRS-R, tanto en el total como en los subapartados de afectación respiratoria y bulbar), así como una PIM más baja en la primera consulta. Aunque la mayoría no presenta alteraciones respiratorias durante el sueño, sí que presentan una alteración del intercambio gaseoso, ya que presentan los valores más bajos de pO₂ diurna. De manera similar al clúster 2, tienen un retraso diagnóstico de más de un año. Finalmente, este clúster es que tiene más asistencias a urgencias y más ingresos de causa respiratoria.

Tabla 29. Análisis de clústeres clínicos a través de k-medias (modelo 2).

	ELA global (201)	Clúster 1 (n=61)	Clúster 2 (n=29)	Clúster 3 (n=36)	Clúster 4 (n=75)
Edad	67,99	65,98	72,41	63,06	70,28
Sexo	Varón	Varón	Varón	Mujer	Mujer
IMC	27,34	27,79	28,66	26,05	27,08
Formas clínicas	Espinal	Otras formas	Bulbar	Espinal	Espinal
ALS-FRS-R					
* Total	35,86	36,52	38,89	36,94	33,63
* Subtipo respiratorio	10,76	10,74	11,23	11,27	10,34
* Subtipo bulbar	10,03	10,18	10,15	10,40	9,69
GSA					
* pO₂	80,16	81,47	79,09	83,32	77,99
* pCO₂	41,55	41,25	41,17	39,74	42,82
* HCO₃	26,04	25,49	25,93	25,48	26,80
Función pulmonar					
* FVC	93,14	96,69	98,10	87,59	90,99
* PIM	48,72	56,12	46,29	46,43	44,75
* PEM	52,84	56,11	51,06	47,92	53,23
Poligrafía respiratoria					
* IAH	15,84	15,90	39,48	6,54	11,11
* IAH >5	Sí	Sí	Sí	No	Sí
* IAH >15	No	No	Sí	No	No
* IAH > 30	No	No	Sí	No	No
* AO	7,79	7,66	21,61	2,47	5,11
* Hipopneas	8,29	8,04	16,37	6,57	6,20
* SaO₂ med	91,70	91,81	90,74	92, 56	91,58
* SaO₂ mín	81, 48	81,62	77,24	84, 22	81,69
* CT90	18,49	13,41	36,96	8,94	20,06
* IDO	9,15	8,64	21,93	4,24	6,99
Necesidad VNI	Sí	No	Sí	No	Sí
Tiempo inicio síntomas – diagnóstico	536,19	563,60	699,87	211,19	606,59
Tiempo inicio síntomas – fallecimiento	1224,77	1266,21	1319,48	1002,78	1261,01
Tiempo diagnóstico – fallecimiento	924,15	1185,94	995,55	792,90	746,63
Tiempo diagnóstico – VNI	421,74	451,20	436,15	349,88	426,71
Retraso diagnóstico 6m	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Retraso diagnóstico 12m	No	No	Sí	No	Sí
Ingresos NML	0,65	0,66	0,59	0,44	0,77
Urg. NML	0,56	0,50	0,31	0,69	0,64
Ingresos otros	1,21	1,51	1,14	1,08	1,07
Urg. Otros	1,56	1,69	2	1,64	1,25

ALSFRS-R: escala de calificación funcional de la ELA revisada; **AO:** apneas obstructivas; **CT90:** tiempo acumulado con saturación de oxihemoglobina por debajo del 90%; **ELA:** esclerosis lateral amiotrófica; **FVC:** capacidad vital forzada; **HCO₃:** bicarbonato; **IAH:** índice de apnea-hipopnea; **IDO:** índice de desaturación de oxígeno por hora; **IMC:** índice de masa corporal; **NML:** neumología; **pO₂:** presión parcial de oxígeno; **pCO₂:** presión parcial de dióxido de carbono; **PIM:** presión inspiratoria máxima; **PEM:** presión espiratoria máxima; **SaO₂:** saturación de oxígeno; **VNI:** ventilación no invasiva

En el tercer modelo se describen tres clústeres, cuyas características son las siguientes, como pueden verse en la **Tabla 30**:

Clúster 1: el primer grupo incluye a 119 pacientes (59% de la muestra), siendo el más numeroso. En general son varones con el fenotipo espinal de la ELA. Aunque la mayoría no precisarán VNI, son los enfermos en donde pasa más tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de la VNI o el fallecimiento. Esto podría estar relacionado con que presentan los mejores valores de PIM y PEM en la primera consulta. Aunque no tienen que acudir a urgencias por eventos agudos, son el grupo que tiene mayor número de ingresos por causa no respiratoria.

Clúster 2: incluye a 51 casos (25% de la cohorte). Predominantemente son mujeres con ELA espinal, con la mayor edad media e IMC de todo el grupo. A pesar de que presentan alteraciones del intercambio gaseoso y AOS moderado con necesidad de VNI la mayoría de los casos tienen un buen pronóstico, ya que es el grupo que tarda más en fallecer desde el inicio de los síntomas. Sin embargo, tienen un importante retraso diagnóstico. En general son los pacientes que menos ingresos por causa respiratoria precisan, pero sí que tiene el mayor número de asistencias a urgencias de causa no respiratoria.

Clúster 3: este grupo abarca a 31 pacientes (15% de la muestra). Fundamentalmente son mujeres con fenotipo espinal con la menor edad y el menor IMC del total. Este es el clúster en donde no existe retraso diagnóstico y el de peor pronóstico, ya que son los que menos tardan en diagnosticarse o fallecer, así como un menor tiempo para el inicio de la VNI desde el diagnóstico en aquellos que la precisan. Esto podría estar relacionado en que son los pacientes que tienen una menor FVC, PIM y PEM en la primera consulta. Finalmente, el número de ingresos y de asistencias a urgencias de causa respiratoria es el más elevado en este clúster.

Tabla 30. Análisis de clústeres clínicos a través de k-medias (modelo 3).

	ELA global (201)	Clúster 1 (n=119)	Clúster 2 (n=51)	Clúster 3 (n=31)
Edad	67,98	67,43	70,63	65,77
Sexo	Varón	Varón	Mujer	Mujer
IMC	27,34	27,29	28,03	26,39
Formas clínicas	Espinal	Espinal	Espinal	Espinal
ALS-FRS-R				
* Total	35,86	34,84	38,62	35,24
* Subtipo respiratorio	10,76	10,50	11,24	10,95
* Subtipo bulbar	10,03	9,96	10,20	10,01
GSA				
* pO ₂	80,16	80,62	78,44	81,24
* pCO ₂	41,55	40,96	43,16	41,16
* HCO ₃	26,04	25,71	26,81	26,08
Función pulmonar				
* FVC	93,14	92,62	97,37	88,19
* PIM	48,72	51,39	45,87	43,18
* PEM	52,84	53,58	52,65	50,33
Poligrafía respiratoria				
* IAH	15,84	13,65	26,80	6,21
* IAH >5	Sí	Sí	Sí	No
* IAH >15	No	No	Sí	No
* IAH > 30	No	No	No	No
* AO	7,79	6,86	13,03	2,74
* Hipopneas	8,29	6,49	13,64	6,42
* SaO ₂ med	91,70	92,11	90,41	92,27
* SaO ₂ mín	81,48	82,54	78,62	82,11
* CT90	18,49	11,99	37,27	12,56
* IDO	9,15	7,95	14,77	4,53
Necesidad VNI	Sí	No	Sí	No
Tiempo inicio síntomas – diagnóstico	536,19	549,19	676,88	254,78
Tiempo inicio síntomas - fallecimiento	1224,77	1268,56	1306,85	921,67
Tiempo diagnóstico – fallecimiento	924,15	1023,53	827,86	701,09
Tiempo diagnóstico – VNI	421,74	450,70	392,13	359,32
Retraso diagnóstico 6m	Sí	Sí	Sí	No
Retraso diagnóstico 12m	No	No	Sí	No
Ingresos NML	0,65	0,64	0,67	0,68
Urg NML	0,56	0,53	0,47	0,81
Ingresos otros	1,21	1,35	0,88	1,23
Urg otros	1,56	1,50	1,71	1,58

ALSFRS-R: escala de calificación funcional de la ELA revisada; **AO:** apneas obstructivas; **CT90:** tiempo acumulado con saturación de oxihemoglobina por debajo del 90%; **ELA:** esclerosis lateral amiotrófica; **FVC:** capacidad vital forzada; **HCO₃:** bicarbonato; **IAH:** índice de apnea-hipopnea; **IDO:** índice de desaturación de oxígeno por hora; **IMC:** índice de masa corporal; **NML:** neumología; **pO₂:** presión parcial de oxígeno; **pCO₂:** presión parcial de dióxido de carbono; **PIM:** presión inspiratoria máxima; **PEM:** presión espiratoria máxima; **SaO₂:** saturación de oxígeno; **VNI:** ventilación no invasiva

Una vez definidos los diferentes clústeres se analizó si alguno de ellos tenía alguna implicación en la supervivencia (**Tabla 31, 32 y 33**). Los únicos grupos en donde se halló una mejoría significativa de la supervivencia fueron el clúster 1 del modelo 1 ($116,17 \pm 14,01$ meses ($p=0,004$), **Figura 32**) y el clúster 1 del modelo 2 ($105,25 \pm 6,45$ meses ($p=0,014$), **Figura 37**) con respecto a los clústeres de todos los modelos. En el resto de clústeres (**Figura 33 a 36 y de 38 a 40**) no se encontraron diferencias respecto a la supervivencia.

Tabla 31. Supervivencia en meses de los clústeres del modelo 1.

Modelo 1	Mediana \pm EE (IC 95%)	P
• Clúster 1	SI: $116,2 \pm 14,1$ (88,5-143,) NO: $72,00 \pm 4,81$ (62,57-81,44)	0,004
• Clúster 2	SI: $101,08 \pm 6,01$ (89,30-112,86) NO: $72,66 \pm 3,45$ (65,88-79,44)	0,111
• Clúster 3	SI: $95,25 \pm 11,2$ (73,27-117,22) NO: $64,33 \pm 5,94$ (52,34-75,99)	0,166
• Clúster 4	SI: $77,33 \pm 4,92$ (67,67-86,99) NO: $78,08 \pm 6,81$ (64,71-91,44)	0,642
• Clúster 5	SI: $99,25 \pm 10,09$ (61,77-119,032) NO: $72,00 \pm 5,21$ (59,39-82,24)	0,234

EE: error estándar; IC: intervalo de confianza

Figura 32. Curvas de supervivencia del clúster 1 del modelo 1.

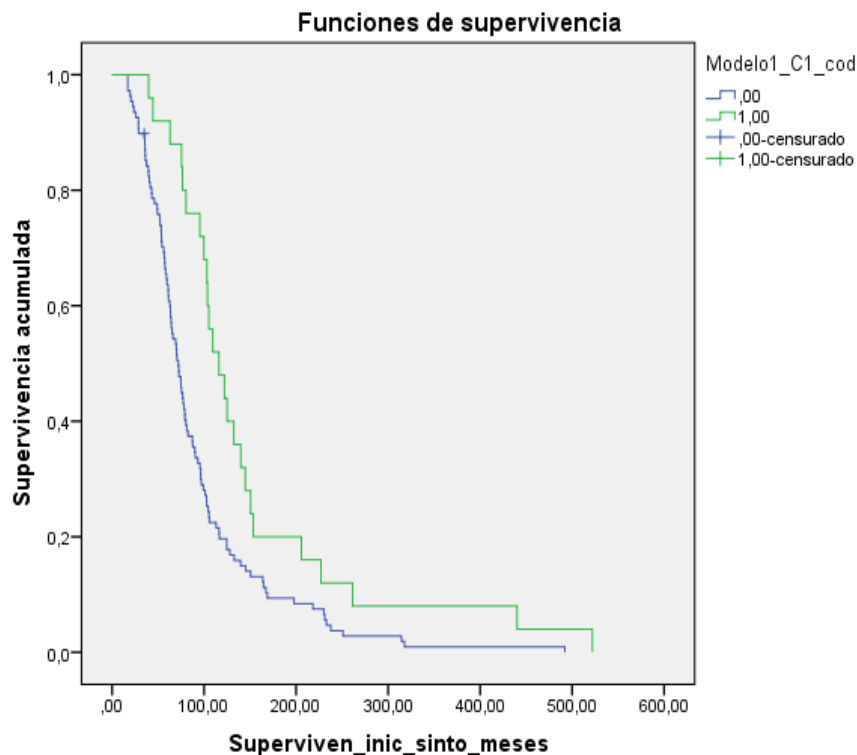


Figura 33. Curvas de supervivencia del clúster 2 del modelo 1.

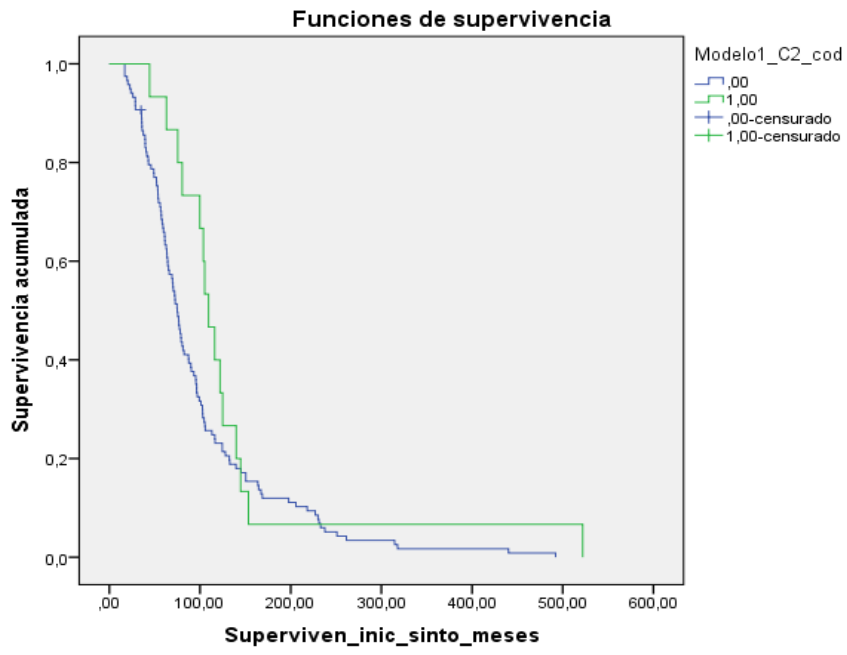


Figura 34. Curvas de supervivencia del clúster 3 del modelo 1.

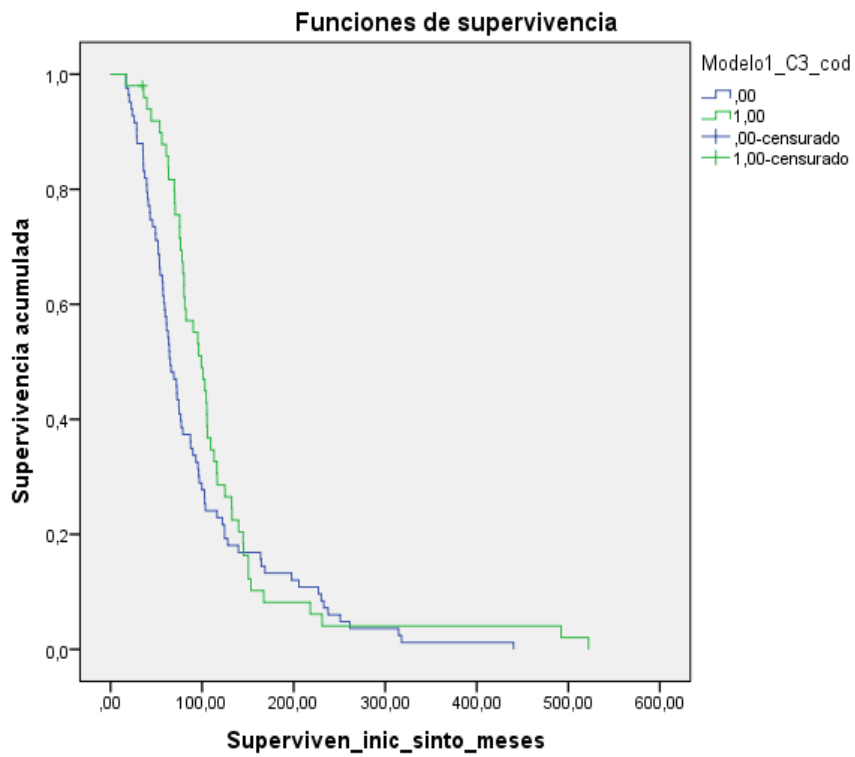


Figura 35. Curvas de supervivencia del clúster 4 del modelo 1.

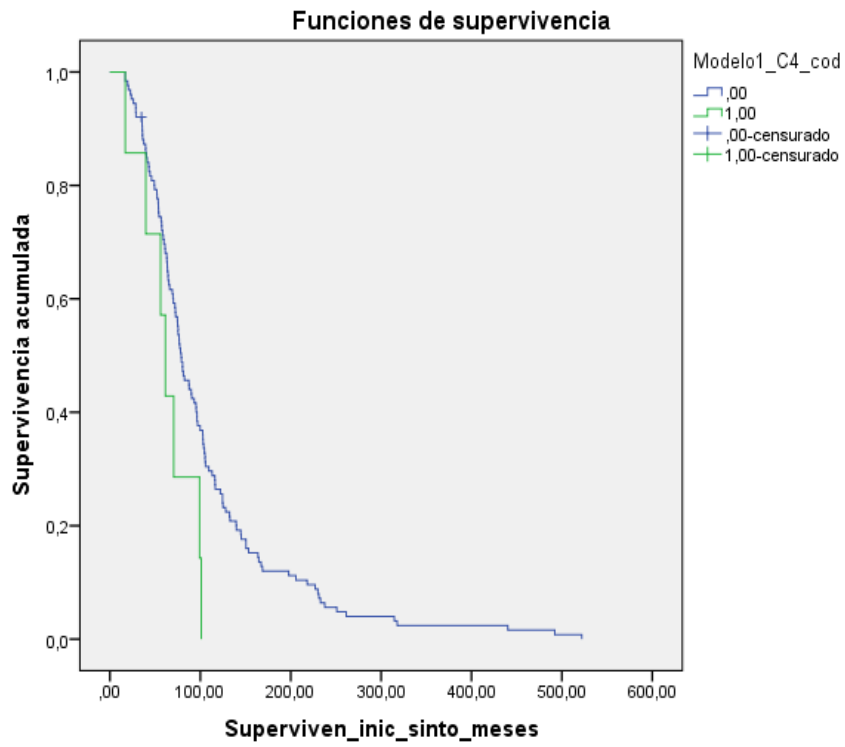


Figura 36. Curvas de supervivencia del clúster 5 del modelo 1.

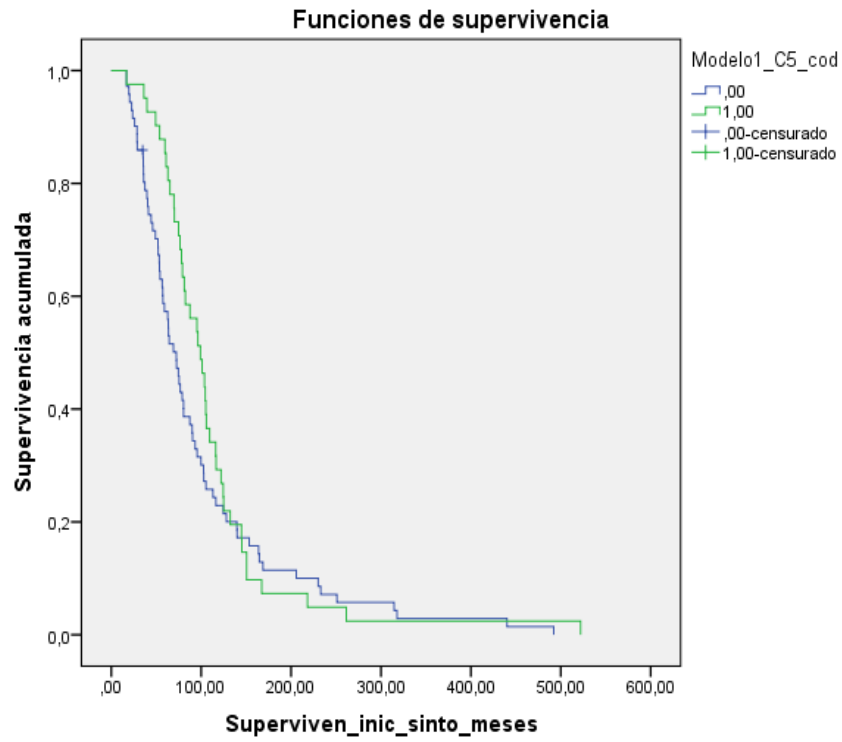


Tabla 32. Supervivencia en meses de los clústeres del modelo 2.

Modelo 2	Mediana ± EE (IC 95%)	p
• Clúster 1	SI: 105,25 ± 6,45 (92,61-117,89) NO: 70,17 ± 4,66 (61,04-79,30)	0,014
• Clúster 2	SI: 80,42 ± 18,97 (43,24-117,59) NO: 74,66 ± 5,00 (68,3-84,87)	0,949
• Clúster 3	SI: 96,25 ± 16,89 (63,13-129,36) NO: 72,67 ± 6,00 (60,92-84,40)	0,976
• Clúster 4	SI: 78,08 ± 2,49 (73,19-82,97) NO: 77,33 ± 4,67 (68,17-86,49)	0,893

EE: error estándar; IC: intervalo de confianza

Figura 37. Curvas de supervivencia de lo clúster 1 del modelo 2.

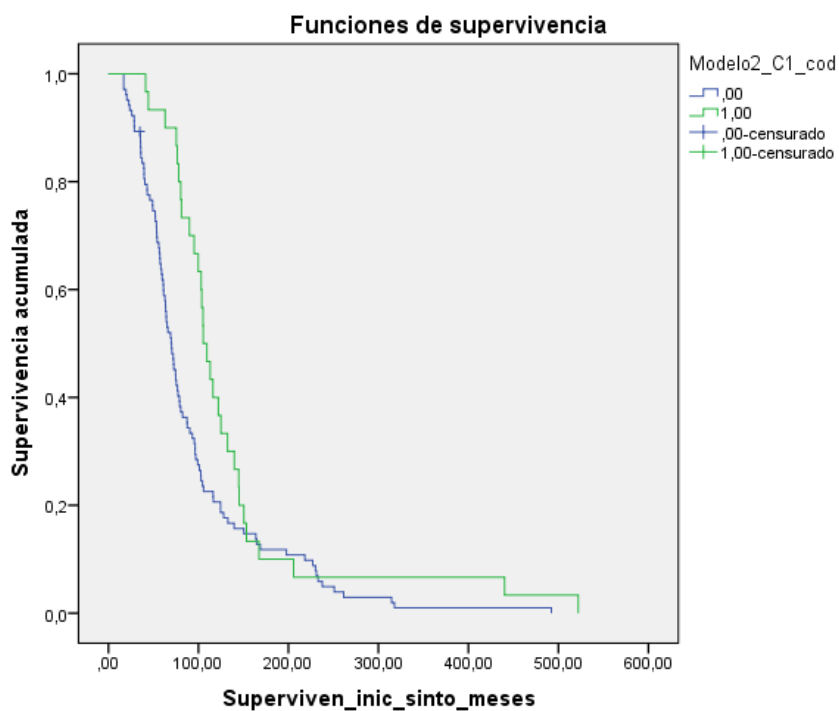


Figura 38. Curvas de supervivencia de lo clúster 2 del modelo 2

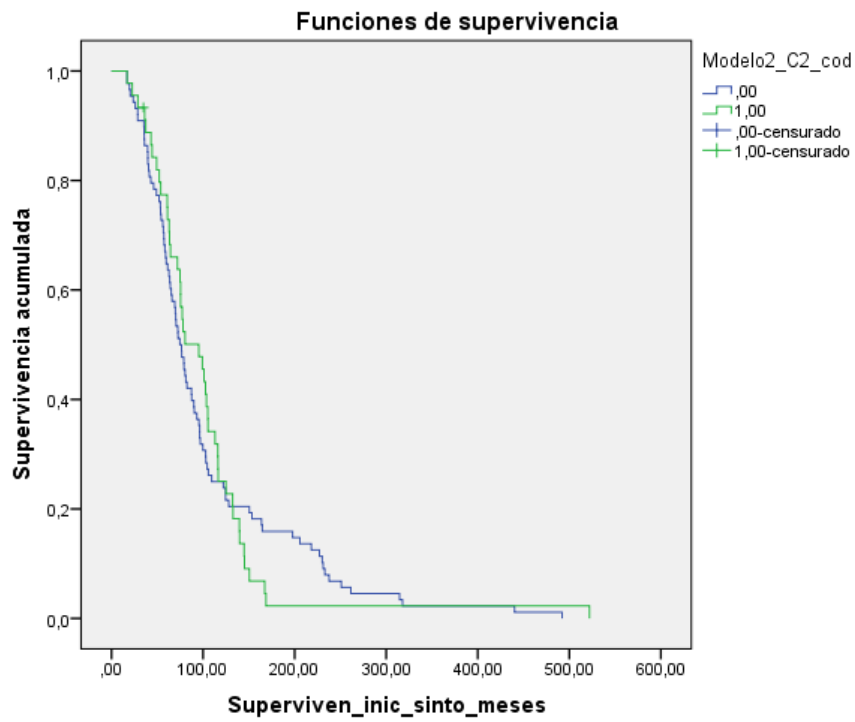


Figura 39. Curvas de supervivencia de lo clúster 3 del modelo 2

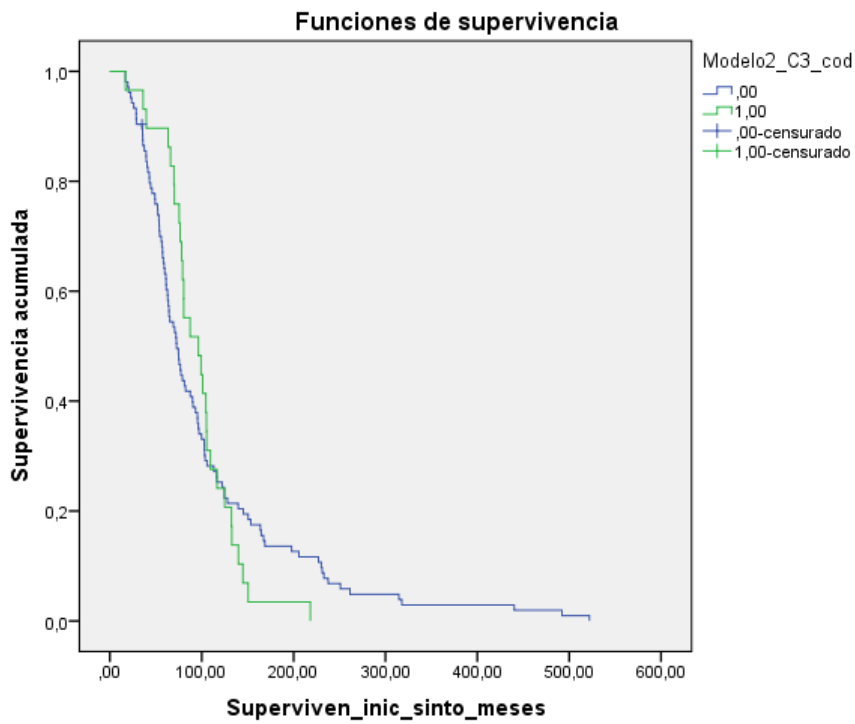


Figura 40. Curvas de supervivencia de lo clúster 4 del modelo 2

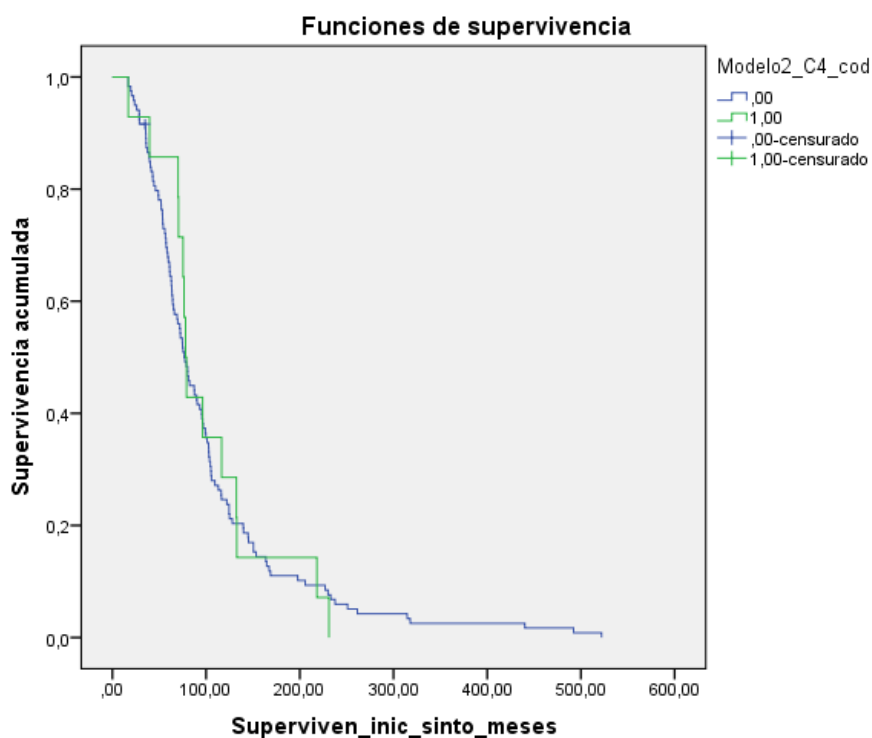


Tabla 33. Supervivencia en meses de los clústeres del modelo 3.

Modelo 3	Mediana \pm EE (IC 95%)	p
• Clúster 1	SI: 105,08 \pm 18,13 (69,54-140,62) NO: 75,50 \pm 3,61 (68,29-82,70)	0,128
• Clúster 2	SI: 80,33 \pm 3,93 (51,50-109,15) NO: 77,33 \pm 4,54 (68,49-86,17)	0,924
• Clúster 3	SI: 76,5 \pm 6,94 (62,9-90,1) NO: 78,08 \pm 6,32 (65,69-90,48)	0,555

EE: error estándar; IC: intervalo de confianza

CAPÍTULO 5

Discusión

1. POBLACIÓN A ESTUDIO Y CARACTERÍSTICAS BASALES

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa que afecta de forma progresiva a las neuronas motoras en la corteza cerebral, tronco del encéfalo y médula espinal. La consecuencia es una debilidad muscular que avanza hasta la parálisis, afectando a la autonomía motora, a la comunicación oral, deglución y respiración. La ELA es una enfermedad de origen multifactorial en la que una combinación de factores genéticos y ambientales puede contribuir a su patogénesis (75, 223).

Este estudio pone de manifiesto la importante heterogeneidad clínica que presenta la ELA. De manera similar a lo observado en otras series (224) el fenotipo más frecuente es el espinal (49,3%) seguido del bulbar (27,3%).

Uno de los aspectos iniciales más importantes en el manejo de la ELA es realizar un diagnóstico adecuado, ya que debido a los diferentes fenotipos existentes y a la superposición de síntomas y signos con otras enfermedades es difícil llegar a un diagnóstico correcto. La primera barrera que nos encontramos es la evolución en el diagnóstico a lo largo de los años, pasando de los clásicos criterios de El Escorial (145) a los *Gold Coast* (149) que son los que se recomiendan usar actualmente y que unifican las categorías previas de la ELA en una sola entidad, lo que facilita el diagnóstico. Este hecho también influye en la evolución de la epidemiología de la enfermedad, junto con un mayor envejecimiento de la población y un mejor manejo de la enfermedad en las unidades multidisciplinarias.

2. PREVALENCIA E INCIDENCIA DE LA ELA

El número de casos nuevos diagnosticados entre enero de 2014 y enero de 2023 varió entre 12 en 2014 y 24 en 2020. Teniendo en cuenta que nuestra Área Sanitaria cuenta con 450136 habitantes de media, tenemos que la máxima incidencia de ELA se registró en los años 2015, 2016 y 2020 y la menor en 2014 y 2021. La incidencia media global fue de 3,8 casos (IC 95%;3,3-4,3) /100.000 habitantes/año. El número de casos que mantuvimos en consulta en enero de 2014 varió de 31 en 2014 a 52 en 2020. La mortalidad más alta se registró en 2017, un 48% de los pacientes valorados ese año en consulta. La prevalencia media fue de 9,4 casos (IC 95%;7,8-11,1) /100.000 habitantes.

La prevalencia de la ELA en nuestro estudio es mayor que en estudios previos, lo cual puede estar asociado al amplio rango del tiempo de inclusión de los pacientes, a la inclusión de todos los fenotipos de la enfermedad y al incremento en las tasas de supervivencia debido sobre todo a la instauración de manera precoz de la VNI y a la creación de las unidades multidisciplinarias. De hecho, en dos estudios realizados en la misma área geográfica con una diferencia de 11 años se observó un aumento de la prevalencia del 44,4% (7,8 versus 5,4/100.000 habitantes) (225, 226).

Clásicamente, en la ELA se observó que el género masculino era el más afectado en el desarrollo de la ELA, como en el estudio de Pradas y col, en donde la relación hombre y mujer era de 2/1 (226). Sin embargo, en estudios más recientes con poblaciones más amplias, la ratio hombres/mujeres se aproxima a 1 (en nuestro estudio había 58% varones frente al 41% de mujeres). Este hecho podría deberse a la exposición progresiva de las mujeres a los mismos factores de riesgo medioambientales, como puede ser el tabaquismo (49).

3. GENÉTICA

La ELA es una enfermedad muy compleja, debido a la existencia de múltiples alteraciones genéticas relacionadas con la enfermedad, que pueden aparecer tanto en la ELA familiar con distintos patrones de herencia como en la forma esporádica (9). La ELA familiar es definida por tener al menos dos familiares de primer o segundo grado con la enfermedad (227).

En los últimos años se está haciendo especial énfasis en este apartado, debido al desarrollo de nuevos fármacos que actúan de manera específica frente a determinadas mutaciones, como puede ser el Tofersen (196). En nuestro caso no encontramos que haya mayor afectación respiratoria, tanto a nivel de la FVC como la presencia de hipercapnia, en los sujetos que presentan mutaciones patogénicas. Hasta la fecha no existe ningún estudio que valore si la genética puede influir en la evolución de la ELA. Aunque en nuestro estudio no se observan diferencias, hay que interpretar los datos con cautela al tratarse de una cohorte reducida (solo 14 pacientes con mutaciones) por lo que será necesario llevar a cabo más estudios para verificar si existe alguna relación. El problema es que estas pruebas no están disponibles en todos los centros.

4. RETRASO DIAGNÓSTICO

La ELA es una enfermedad degenerativa en la que no es posible identificar un inicio. Se sabe que existe un largo período antes de que los pacientes presenten las primeras manifestaciones clínicas, ya que estas solamente comienzan cuando han degenerado un número significativo de motoneuronas y ha claudicado la reserva neuronal y los mecanismos de compensación de reinervación (110). Esto condiciona un importante retraso diagnóstico. En un análisis retrospectivo de 21 estudios se encontró que el intervalo medio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue entre 9,1 y 27 meses (138). En nuestra serie, la mediana desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 358 días (percentil 25-75: 194,5-531). Se observa que nuestra cohorte tiene un mayor retraso diagnóstico en comparación con algunos estudios previos (228, 229) en probable relación a que casi la cuarta parte de nuestra cohorte tiene un fenotipo de ELA diferente al espinal y al bulbar, los cuales suelen progresar de manera más lenta y dificultar su diagnóstico.

Los factores que influyen en este retraso son los siguientes (229, 230). En primer lugar, está la variabilidad de los síntomas, cuyo inicio suele ser sutil y de aparición lenta. Esto hace que, por una parte, los propios pacientes tarden en consultar, y, por otra parte, la derivación a un neurólogo especialista en el diagnóstico de ELA se produce más tarde. Aunque parece contradictorio, los pacientes que tardan más tiempo en consultar y, por consiguiente, más tarde se realiza el diagnóstico, tienen menos riesgo de mortalidad, llegando a alcanzar una reducción del 61% (231).

En segundo lugar, influye el sitio de inicio de la enfermedad, ya que la ELA bulbar tiene un menor retraso diagnóstico debido a un menor número de diagnósticos diferenciales. En nuestra serie, el 71,2% de los pacientes (37 sujetos) tenían un retraso mayor a 6 meses, en comparación con el 73,3% (66 pacientes) de los enfermos con ELA espinal y el 93% (40 pacientes) en los otros fenotipos de ELA. Si se amplía el punto de corte a un retraso diagnóstico mayor a un año obtuvimos unos resultados similares: 23,1% (12 pacientes) con ELA bulbar tiene un retraso mayor a un año, el cual es mayor en la ELA espinal (un 43,3% (39 pacientes) y un 60,5% (26 pacientes) en los otros fenotipos.

En tercer lugar, se encuentra la edad, ya que en casi la mitad de los pacientes mayores de 60 años se realiza un diagnóstico erróneo en comparación con el 16% de los más jóvenes (138). En relación con la edad se encuentra la presencia de comorbilidades

neurológicas cuyo retraso es superior a un año en este grupo (19,7 meses versus 11,1 meses en sujetos sin estas comorbilidades), siendo especialmente marcado en las personas con demencia, pudiendo llegar a un retraso de hasta 31,5 meses.

Finalmente, el último factor que influye en el retraso diagnóstico es realizar un diagnóstico erróneo. Se ha observado que entre el 13% y casi el 70% de los casos se confunden con otras patologías neurológicas, como son la enfermedad cerebrovascular, la mielopatía cervical o la *miastenia gravis*, entre otras. Por ello es tan importante remitir de manera precoz a los pacientes a las unidades multidisciplinares de ELA para disminuir lo máximo posible el retraso diagnóstico.

5. AOS Y ELA

Los trastornos respiratorios del sueño se han identificado como una de las principales causas de morbilidad y aumento de mortalidad en pacientes con ELA. Por ello, es fundamental realizar un diagnóstico precoz de los mismos. Las alteraciones respiratorias en la ELA suelen comenzar durante el sueño, influidas por la variación fisiológica de los patrones respiratorios a lo largo de la noche. Inicialmente, la fase REM del sueño es la más afectada, con la presencia de desaturación durante la misma. A medida que progresa la debilidad muscular, sobre todo a nivel del diafragma, se observa como los sujetos comienzan con un aumento progresivo de la $p\text{CO}_2$, primero durante la fase REM, luego se extiende a las otras fases del sueño y finalmente acaban presentando hipercapnia diurna. La consecuencia de esto es la presencia de una insuficiencia respiratoria crónica con una fragmentación global del sueño. En general, el sueño en los pacientes con ELA se caracteriza por presentar una disminución total del tiempo y de la eficiencia del sueño, mayores despertares nocturnos, inversión entre la fase 1 y la fase 3 del sueño, así como una reducción de la fase REM (232).

La forma más común de TRS es la hipoventilación nocturna, la cual está desencadenada por la inhibición activa de la actividad de los músculos esqueléticos, incluidos los músculos respiratorios intercostales externos y accesorios (233). Otro TRS frecuente en la ELA es la AOS.

La AOS es un trastorno caracterizado por episodios de oclusión total o parcial de la vía aérea superior, que cursa con hipoxemia, fragmentación del sueño y somnolencia

diurna (234). Los síntomas de la AOS incluyen también sueño no reparador, agotamiento diurno o nicturia. En algunos pacientes puede presentarse cefalea matutina como consecuencia de hipercapnia o hipoxia nocturna. El tratamiento habitual es la CPAP que previene la obstrucción de las vías respiratorias y reduce la repercusión clínica de la enfermedad (235).

Existe discusión sobre la prevalencia de la AOS en la ELA (236), siendo común que coincidan ambas patologías. En general, predomina la AOS leve sobre la grave (172) y, al mismo tiempo, se observa una disminución de la AOS a medida que progresa la enfermedad debido a la disminución de la fuerza de la musculatura respiratoria (173).

En la ELA es importante evaluar la presencia de apneas o la hipoventilación, ya que son frecuentes en esta enfermedad, e incluso pueden ocurrir en pacientes sin alteraciones de la función respiratoria. Aunque lo más habitual es la desaturación e hipoventilación nocturna, es imprescindible descartar que los pacientes tengan un AOS asociado debido a su impacto en la supervivencia (175). Se ha visto que la pérdida del impulso ventilatorio central parece ser un factor importante que conduce al desarrollo de las apneas y la desaturación nocturna, influyendo en la aparición de los trastornos del sueño en fases tempranas de la enfermedad. De ahí que la monitorización respiratoria durante el sueño debe incluirse en la evaluación rutinaria de los pacientes con ELA de manera precoz (237).

Si se revisan las series publicadas más relevantes, en relación a la asociación de ELA y AOS, se observa que hay dos limitaciones importantes: en primer lugar, los estudios se han realizado en cohortes reducidas (en más de la mitad de los estudios se incluyen menos de 100 pacientes), y en segundo lugar, no existe una homogeneidad en el grupo control, ya que en la mayoría se compara la ELA bulbar frente a la espinal (172, 236, 238, 239), en los cuales solamente se tiene en cuenta la gravedad de la afectación bulbar en dos estudios (172, 240). En otros casos se comparan los sujetos que tiene AOS frente a los que no en pacientes con ELA sin VNI (175) o con VNI (210), e incluso hay estudios donde se comparan los sujetos con ELA frente a un grupo control de sanos (241-243).

La AOS es una de las alteraciones más frecuentes, tal como se puede observar en nuestra serie, en donde predomina la AOS leve-moderada (un 75,6% de la cohorte tiene un IAH mayor de 5 y en un 37,5% es superior a 15) sobre la grave, al igual que en estudios previos (**Tabla 34**). Este hecho parece que no se relaciona con la obesidad, ya que lo más

habitual es que los pacientes con ELA estén en normopeso. De hecho, en nuestra cohorte se observa como a medida que avanza la enfermedad disminuye la AOS (en el momento del diagnóstico, el 75,6% de los pacientes tenían un AOS, pero a los 12 meses del diagnóstico, la presencia de AOS se reducía hasta el 70%). Al mismo tiempo que desciende la AOS, el IMC se mantiene estable y aumenta la hipoventilación nocturna, tal como se había mostrado previamente (173). Esto puede deberse a que al inicio de la enfermedad todavía no existe tanta debilidad muscular, lo que permite generar las apneas, pero a medida que aumenta la misma, sobre todo a nivel diafragmático, se impide la acumulación de presión intratorácica negativa lo suficientemente alta como para producir el colapso de la vía aérea superior, con el consiguiente descenso de eventos obstructivos (174, 238). Por ello, a medida que progresa la enfermedad la AOS es reemplazada por la hipoventilación (173). Lo que no queda claro es si la forma clínica de la ELA influye en la aparición de la AOS, ya que en la literatura se suele comparar el fenotipo bulbar frente al espinal, sin tener en cuenta los otros fenotipos. Sin embargo, nosotros hemos analizado los demás fenotipos, observando que este grupo tiene un mayor IAH que el fenotipo espinal y el bulbar (mediana IAH de 16,8 frente a 9,9 en la ELA bulbar y a 9,4 en la ELA espinal). Aunque, en general, la AOS es más frecuente en el fenotipo espinal (172, 175, 210, 239, 240) que en el bulbar, si en nuestra serie comparamos ambos fenotipos observamos lo contrario, es decir, que la AOS predomina en el fenotipo bulbar, de manera similar a Prell y col. (238). La disfunción bulbar grave produce una disminución del tono muscular faríngeo produciendo un colapso de la vía aérea superior (237), lo que justificaría nuestros resultados. Sin embargo, esta hipotonía faríngea puede verse contrarrestada por la atrofia lingual, promoviendo la permeabilidad de la vía aérea superior y disminuyendo los eventos obstructivos. Por ello, en futuros estudios sería importante valorar el grado de afectación bulbar (leve, moderado o grave) mediante la escala ALSFRS-R y valorar su implicación en la AOS.

Respecto a la hipoventilación nocturna, lo primero que hay que tener en cuenta es que no existe una definición universal de la misma, existiendo diferentes criterios para definirla (244). El criterio que hemos utilizado nosotros para definirla es la presencia de una CT90 mayor del 30% en la poligrafía nocturna. Diferentes trabajos muestran que la ELA espinal presenta una mayor hipoventilación nocturna (172, 239, 240). Nuevamente, en nuestro caso y de manera similar a Prell y col. (238), obtuvimos el resultado contrario, es decir, la hipoventilación nocturna predomina en la ELA bulbar. Esta diferencia

probablemente se deba a que los criterios usados para definir la hipoventilación no fueron los mismos en los diferentes estudios.

Tabla 34. Comparación de distintos estudios de AOS en la ELA.

Estudio	Tamaño	Hombres n (%)	Edad media	IMC (kg/m ²)	ALSFERS-R	IAH	IDO	SaO ₂ media (%)	SaO ₂ mínima (%)	CT90	pCO ₂ (mmHg)	FVC (%)
Ferguson y col., 1996 ^a	17	8 (47,1%)	NC	22,8±3,5*	33±8 ⁺⁺⁺	10,5±22,4*	NC	NC	NC	NC	41,6±5,2*	80,6±21,2%*
Lyall y col., 2001 ^b	81 ⁺	65 (80,2%)	61±9*	NC	NC	30±30*	NC	NC	NC	NC	41,7±8,3*	71±28%*
Prell y col., 2016 ^b	131	75 (57,3%)	61±12,4*	23,9±3,6*	32,21±8,5*	9,1±12,6*	NC	92,5±2,2%*	83,9±6,3%*	9,1±16,8%*	42,1±6,1*	69,6±23,4%*
Georges M y col., 2016 ^c	87 ⁺⁺	58 (67%)	63,6 [57,1-72,1]**	21,8 [19,1-25]**	40 [36-43]**	NC	NC	NC	NC	24% [7-66]**	49 [46-55]**	39% [32-53]**
Puligheddu y col., 2016 ^a	29	19 (65,5%)	63,6±11,61*	NC	33,9±7,83*	12,1±14,47*	11,6±12,88*	NC	NC	21,3±27%*	NC	NC
Quaranta y col., 2017 ^d	20 ⁺⁺	14 (70%)	64±7,83*	22,95±2,62*	NC	12,61±6,43*	17,38±8,26*	93±1,65*	NC	12,08±4,17%*	41,35±2,76*	79,22±21,33%*
Lo Coco y col., 2017 ^a	41	30 (73,2%)	60 [55-72]**	24 [18-26]**	38 [30-40]**	15 [7,5-26,7]**	NC	NC	NC	NC	NC	85% [63-99]**
Boentert y col., 2018 ^b	250	127 (50,8%)	63,4 [10,9]**	24,2 [5,4]**	34,2 [7,7]**	4,4 [9,2]**	4,6 [8]**	93 [4,1]**	84,2 [7]**	11,5 min [66]**	39,2 [6,2]**	65,2 [40,1]**
Engel y col., 2021 ^b	158	NC	63,9±10,4*	24,8±4,1*	35,6±7,4*	8,6±11,6*	7,9±9,4*	93,3±2,9*	83,5±7*	49,3±96,3 min*	39,6±5,4*	68,8±27,9*
Silva F y col., 2024 ^b	35	24 (68,6%)	67,86 ±13,26*	25,94±4,39*	NC	6,80 [13,7]**	NC	NC	NC	0,5% [9,25]**	NC	74,88%±29,47*

CT90: porcentaje de tiempo en el que la saturación de oxígeno en sangre está por debajo del 90% durante el sueño; **FVC:** capacidad vital forzada; **IAH:** índice apnea-hipopnea; **IDO:** índice de desaturación; **IMC:** índice de masa corporal; **NC:** no consta; **pCO₂:** presión parcial de dióxido de carbono en sangre; **SaO₂:** saturación de oxígeno; * Media y desviación estándar. ** Mediana y rango intercuartílico (25%-75%). **a:** se comparó la ELA frente un grupo control de sanos. **b:** se comparó la ELA bulbar frente a la ELA espinal. **c:** se incluyeron sujetos con ELA con VNI domiciliaria y se compararon los que tenían eventos obstructivos frente a los que no. **d:** se incluyeron sujetos con ELA y se compararon los que tenían eventos obstructivos frente a los que no. ⁺ Solo se realizó polisomnografía en 28 pacientes. ⁺⁺ Se incluyen los datos de los pacientes del grupo de AOS. ⁺⁺⁺ Se trata de una escala antigua de calificación funcional de los pacientes con ELA, cuya puntuación es similar a la escala ALSFRS-R.

6. ESPIROMETRÍA EN LA ELA

Siguiendo con el análisis de la función pulmonar, en la ELA se produce una disminución progresiva de la fuerza muscular respiratoria. Por ello el estudio de la afectación respiratoria de los pacientes con ELA debe incluir pruebas como la FVC, la SNIP y la PIM, ya que estos parámetros se consideran predictores de supervivencia y de progresión de la ELA (168, 245, 246).

La función pulmonar en pacientes con ELA se ha investigado en numerosos estudios utilizando la FVC como marcador, pero cada vez hay más evidencia que demuestra que la FVC no es la prueba ideal para detectar la debilidad de la musculatura respiratoria. De hecho, en nuestro estudio, no se hallaron diferencias ni en la SaO₂ media, ni en la CT90 ni en la pCO₂ entre los pacientes con niveles de FVC superiores o inferiores al 70%. Sin embargo, se observó que los sujetos que tenían una FVC $\geq 70\%$ tenían un IAH mayor (mediana de 11,5 versus 7,3; p=0,02). Tal como se comentó previamente, mientras se conserva la fuerza muscular, es decir, aquellos que tienen una mayor FVC, desarrollan apneas más frecuentemente.

Debido a la relación sigmoidea de las curvas de presión-volumen de la espirometría, la FVC podría no descender hasta que exista una debilidad muscular grave. Por esto motivo se han analizado otras pruebas, obteniendo muy buenos resultados con la SNIP. Quaranta y col. han observado como la SNIP es más baja en los pacientes con AOS mientras que no hay diferencias en la FVC. Asimismo, también encontraron una relación inversa entre la SNIP y el IAH, la CT90 y el índice de desaturación (175). Es por ello que se le está concediendo un rol importante al SNIP en el diagnóstico precoz de la afectación de la musculatura respiratoria en la ELA y, probablemente en un futuro cercano, acabe sustituyendo a la FVC.

7. ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA DE LA ELA

Aunque en los últimos años se está observando un aumento progresivo en la prevalencia de la ELA, no existen grandes cambios respecto a la supervivencia, la cual suele ser baja en estos pacientes. En nuestra serie la mortalidad media anual fue del 34,7% (IC 95%; 32,1-37,3).

La duración promedio desde el inicio de la enfermedad hasta el fallecimiento es de 3 a 4 años, aunque existen diferencias si se analiza por separado el momento del inicio de los síntomas o el del diagnóstico de la enfermedad. En estudios previos, cuyas cohortes eran más pequeñas que la nuestra (247, 248) se observó que la mediana de supervivencia desde el inicio de los síntomas oscilaba entre 23 y 36 meses, pero si tomamos como punto de partida el diagnóstico de la ELA, la supervivencia se reduce a entre 12 y 23 meses. Si lo comparamos con los datos obtenidos en nuestro estudio se muestra que nuestra cohorte presenta una supervivencia ligeramente superior (desde el inicio de los síntomas, los pacientes tienen una mediana de supervivencia de $3,4 \pm 0,2$ años (IC 95%: 2,9-3,9) y desde el diagnóstico de $2,6 \pm 0,3$ años (IC 95%: 2,0-3,1). Una explicación a esto podría ser que, en nuestro hospital, todos los pacientes que se han incluido en el estudio han sido valorados en la consulta multidisciplinar de ELA.

Un factor interesante relacionado con el pronóstico está relacionado con el modelo de la asistencia a estos enfermos. Desde hace varios años, se ha producido un cambio de paradigma en el método de prestación de asistencia sanitaria a los pacientes con ELA con la aparición de clínicas multidisciplinarias que atienden exclusivamente a pacientes con esta enfermedad.

La consulta pluridisciplinar está integrada por profesionales formados en diferentes ámbitos (por ejemplo, neurología, neumología, endocrinología, ...) que trabajan en un área común, en nuestro caso la ELA. Este tipo de asistencia ha demostrado beneficios en múltiples ámbitos, y, específicamente en la ELA, ha conseguido demostrar la capacidad para mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes. La clave en esta forma de asistencia está en que el eje central es el paciente y su familia, alrededor del cual orbitan todos los profesionales por igual, dejando atrás la asistencia jerárquica piramidal. Aunque esta forma de asistencia es relativamente reciente, su beneficio en la ELA ya se ha demostrado desde hace más de veinte años.

El primer estudio al respecto fue realizado por Traynor y col. donde demostraron que la consulta pluridisciplinar suponía una mejoría de la supervivencia al reducir la mortalidad en un 29,7% (249). Este trabajo recibió críticas por su metodología, fundamentalmente referidos a la forma de reclutamiento de los enfermos (250).

Posteriormente, un estudio de la Cochrane mostró que la certeza disponible sobre el impacto del manejo pluridisciplinar en la ELA era contradictoria, ya que la evidencia era baja y no se disponía de estudios aleatorizados. Sin embargo, esto no debe interpretarse como que la consulta multidisciplinar es ineficaz, sino que se necesita más investigación con diseños más apropiados, realizar una evaluación de los entornos óptimos, el tipo, la intensidad o la frecuencia de asistencia y, finalmente, la relación costo-efectividad (251).

Si analizamos el efecto que supone el manejo pluridisciplinar en este grupo de pacientes nos encontramos con resultados contradictorios. Por una parte, se ha observado que el tratamiento en unidades multidisciplinarias no parece variar la evolución neurológica de la enfermedad, pero sí que favorece la aplicación de cuidados respiratorios y nutricionales, así como la detección y atención de los síntomas de depresión y deterioro cognitivo. Gracias a todo esto, la supervivencia de los pacientes con ELA tratados en una unidad multidisciplinar es mayor, independientemente de su forma de inicio (252).

Los pacientes con fenotipo bulbar tienen peor pronóstico al presentar una mayor tasa de progresión y un tiempo de supervivencia menor en comparación con el fenotipo espinal (42). Por tanto, a primera vista serían estas formas clínicas las que más se beneficiarían de los cuidados multidisciplinarios al facilitarles el acceso a la ventilación, asistente de tos o PEG. No obstante, en un estudio realizado en Bélgica parece que no aporta beneficio en los sujetos con ELA bulbar (supervivencia mediana de 547 días (RIQ:467,4-626,6) en centro pluridisciplinar frente a 460 días (RIQ: 272,3-647,7); $p=0,28$). Sin embargo, en los pacientes con ELA espinal sí que supone una mejoría del pronóstico (supervivencia mediana de 722 días (RIQ: 648,4-795,6) en centro pluridisciplinar frente a 689 días (RIQ: 505,5-872,5); $p = 0,035$) (253).

De Almeida, en un metaanálisis publicado en 2021, insiste en que los cuidados multidisciplinarios son más efectivos que los realizados en una unidad neurológica general a la hora de mejorar la supervivencia de estos enfermos (254), y se basa fundamentalmente en dos trabajos (217, 255). En el estudio de Jiménez García se evalúa el impacto de la atención pluridisciplinar de un programa en 418 pacientes diagnosticados de ELA, 84 pacientes habían recibido atención por consultas de neurología general y 334 tratados bajo un modelo de atención pluridisciplinar. Los pacientes que fueron tratados en la unidad de atención pluridisciplinar tuvieron una mediana de supervivencia de 1246

días (IC 95%: 1109 – 1382 días), 104 días superior a la mediana de 1148 días de aquellos seguidos en la consulta de neurología general (IC 95%: 998-1297). Esta diferencia fue estadísticamente significativa (log-rank 10,8, p 0,008). Este beneficio fue independiente del hecho de haber recibido tratamiento con riluzol, VNI o PEG (255). Por otra parte, Paipa y col. han realizado el primer estudio que evalúa el efecto del manejo multidisciplinar en la ELA en España, donde se ha encontrado que este manejo mejora la supervivencia en la ELA bulbar en 10 meses (24 frente a 34 meses; log-rank, 9,07; p=0,003). Si lo comparamos con nuestra cohorte, en la cual se realiza un manejo pluridisciplinar, observamos que, aunque los pacientes con ELA bulbar son los que presentan menor supervivencia, esta es similar al estudio de Paipa y col. (media de $2,7 \pm 0,3$ años (IC 95%: 2,2-3,2) desde el inicio de los síntomas y $1,9 \pm 0,2$ años (IC 95%: 1,4-2,3) desde el diagnóstico). El estudio de Paipa y col. nos aporta otros datos interesantes al respecto. Los sujetos que recibieron atención pluridisciplinar frente a los que asistían a una consulta general de neurología eran mayores (62 versus 58 años), tendían a tener una enfermedad de inicio bulbar (30% versus 17,7%) y tenían mayor probabilidad de recibir riluzol (88,7% versus 29,6%, p<0,01), VNI (48,8% versus 29,6%, p>0,001) y nutrición por PEG (32,3% versus 3,7%, p<0,01). El análisis de Kaplan-Meier mostró un aumento de la supervivencia a los 6 meses (log-rank, 16,03, p<0,001). La aplicación del modelo de Andersen-Gill mostró que las variables asociadas con la reducción de la mortalidad fueron la reducción del tiempo hasta la VNI, la PEG y la duración de ambas. Esto refleja que esta mejoría en la supervivencia podría ser porque en aquellos pacientes con afectación bulbar probablemente se realice un manejo más temprano de las complicaciones relacionadas con la disfagia, como la PEG (217).

En algún momento se llegó a pensar si esta diferencia tan marcada podría deberse a diferencias entre los sujetos que eran derivados a la consulta pluridisciplinar o seguían en una consulta general, como podía ser la edad o la tasa de progresión. Sorprendentemente, en el estudio más reciente (253), se observó cómo los pacientes que recibían un manejo pluridisciplinar tenían una edad media al diagnóstico ligeramente superior ($67,1 \pm 10,3$ versus $61,7 \pm 11,3$ años), mientras que no se hallaron diferencias en la progresión de la enfermedad (p=0,091). Con el paso del tiempo se sigue manteniendo este beneficio, ya que recientemente se ha realizado un estudio retrospectivo de pacientes belgas en donde se muestra una mejor supervivencia si los pacientes son derivados a la consulta

multidisciplinar (HR 0,683; CI 95%; 0,528-0,884; p=0,004), aunque este beneficio parece que solo se aplica a los pacientes que presenta un fenotipo espinal, a diferencia de estudios previos (217, 253).

Otro objetivo en el seguimiento pluridisciplinar de los pacientes con ELA es valorar la progresión de la misma, con el objetivo de identificar de manera precoz el deterioro y poder acceder a tratamientos que mejoran su pronóstico, como son el inicio de soporte con VNI o la administración de la alimentación mediante una gastrostomía (217).

La herramienta actual que disponemos para valorar la progresión es la escala ALSFRS-R. Una deficiencia que presenta es que, a pesar de la progresión de la enfermedad, se puede producir un aumento en la puntuación debido a la mejoría de algunos síntomas de algún subapartado, indicando que no existe una progresión, cuando realmente sí que la hay. Por ello, se ha diseñado el modelo predictivo ENCALS que es capaz de estimar la supervivencia a partir de 8 características registradas en la primera consulta: el inicio bulbar, edad de inicio, diagnóstico de ELA definitiva mediante los criterios de El Escorial, tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, la FVC, la tasa de progresión medida mediante la escala ALSFRS-R, la coexistencia de DFT y la presencia de expansión de repetición de C9orf72. Este modelo permite dividir a los pacientes en 5 grupos diferentes de progresión en muy corto, corto, intermedio, largo y muy largo (146). Aunque no se utiliza en la práctica clínica habitual, la herramienta de predicción ENCALS puede beneficiar potencialmente a los pacientes al ofrecerles una perspectiva más precisa de la esperanza de vida. De hecho, en el estudio de Hobin y col., como vimos antes, no encontraron diferencias en la progresión de la enfermedad independientemente de si los pacientes eran seguidos en una consulta multidisciplinar o general (253). Sin embargo, al usar el método ENCALS para comparar ambos grupos se observó un riesgo más alto de progresión en los pacientes que acudían a la consulta pluridisciplinar (p=0,024). Esto muestra que los pacientes que acuden a una consulta pluridisciplinar tienen peor pronóstico en el momento del diagnóstico, lo cual da todavía más valor a la atención multidisciplinar en la supervivencia, ya que ofrece un asesoramiento personalizado para cubrir los diferentes aspectos de la enfermedad, como son un acceso más rápido a diferentes intervenciones (farmacológicas, respiratorias, nutricionales y fisioterapéuticas) o la participación en ensayos clínicos.

Con todo esto, lo fundamental que debemos tener en cuenta es que la estimación de la supervivencia individual es importante para permitir que el paciente planifique su futuro y haga un uso óptimo de los recursos médicos y comunitarios. El conocimiento de esta situación permite planificar los servicios de atención especializada para estos pacientes, así como los cuidados paliativos avanzados al final de su vida.

Supervivencia de la ELA en relación con el género

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencia entre hombre y mujeres, aunque es un hecho discutido. En un estudio de 123 casos de ELA, con un seguimiento de al menos un año, la supervivencia se vio afectada por la edad de inicio de los síntomas, la zona de residencia y el tipo de trabajo, mientras que género no influyó (256). En cambio, en un estudio de una cohorte australiana de 855 pacientes con ELA mostró que los hombres tienen un inicio más precoz de la enfermedad, pero una mayor supervivencia en comparación con las mujeres (257).

8. AGRUPACIONES DE ENFERMOS TRAS EL ANALISIS CLÚSTER

La ELA se ha clasificado utilizando varios sistemas. El más conocido se basa según el sitio predominante de inicio de los síntomas y el predominio de signos de neurona motora superior e inferior en la presentación: parálisis bulbar progresiva, parálisis pseudobulbar, atrofia muscular progresiva, esclerosis lateral primaria y esclerosis lateral amiotrófica. Los criterios de El Escorial y sus descendientes confieren certeza diagnóstica basada en la distribución regional de los signos de la motoneurona superior e inferior que los distinguen de otros trastornos motores. Estos sistemas de clasificación dependen del acuerdo entre los médicos que se especializan en la ELA para reconocer patrones de enfermedad subyacentes y, como tales, son subjetivos. En esta tesis buscamos explorar si las variables clínicas o demográficas disponibles para un médico tienden a ocurrir en un patrón predecible que pudiera ser evidente para un análisis estadístico imparcial y, por lo tanto, pudieran usarse para analizar los tipos de enfermedades subyacentes de una manera objetiva. Restringimos las variables a aquellas disponibles en una primera visita. Esta información podría utilizarse para estratificar pacientes para un determinado estudio y

generar grupos de enfermedades más homogéneos para la investigación genética, proteómica y de factores de riesgo.

En nuestro estudio se han generado tres modelos: el primero tiene cinco clústeres, el segundo tres y el tercero tres. En los tres modelos hay clústeres que son muy similares y otros diferentes.

Los clústeres más numerosos son los clústeres uno del modelo 1, el cuatro del modelo 2 y el uno del modelo 3.

Clústeres 1 de los tres modelos

El clúster 1 del modelo 1 incluye la cuarta parte de los pacientes, siendo el grupo más numeroso. Predominan los varones con las formas de ELA menos graves. Estos enfermos tienen valores normales de función pulmonar en la primera consulta. Se caracterizan por una evolución lenta desde el diagnóstico y tardan en necesitar VNI, aunque la mayoría no la precisarán. Su supervivencia es alta ya que no tienen alteraciones respiratorias durante el sueño. Sin embargo, presenta un alto número de ingresos, sobre todo en los servicios diferentes a neumología.

El clúster 1 del modelo 2 incluye la tercera parte de los pacientes, los cuales presentan unas características muy similares al clúster 1 del modelo 1.

El clúster 1 del modelo 3 es mayor que los anteriores e incluye el 59% de la muestra. En general son varones con el fenotipo espinal de la ELA. Aunque la mayoría no precisarán VNI, son los enfermos en donde pasa más tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de la VNI o el fallecimiento. Esto podría estar relacionado con valores mayores de PIM y PEM en la primera consulta. Aunque no tienen que acudir a urgencias por eventos agudos, son el grupo que tiene mayor número de ingresos por causa no respiratoria.

Estos tres grupos de enfermos de los tres modelos son muy similares, ya que se trata de varones con buena función pulmonar sin afectación respiratoria, con una evolución lenta y con una baja necesidad de VNI. Sin embargo, sí que tienen comorbilidades no respiratorias, lo que justificaría la asistencia sanitaria más que la propia ELA. Esto puede ser predecible en los pacientes con formas distintas a la ELA espinal, pero en la forma espinal solamente el seguimiento nos permitirá comprobar la evolución. La mayoría de

los estudios encuentran que el fenotipo de afectación bulbar tiene peor pronóstico (258) y que la aparición de síntomas bulbares son predictores independientes de supervivencia adversa (248), mientras que los fenotipos de inicio en extremidades suelen tener mejor evolución. Además, tal como sucede en nuestro estudio, el género masculino presenta un mejor pronóstico, de manera similar a estudios previos donde la supervivencia más prolongada se relacionaba con el género masculino y con un inicio más precoz de la enfermedad (257, 259). No obstante, dado que existen múltiples factores implicados, es difícil establecer con certeza como va a ir un paciente concreto.

Los pacientes de los clústeres 1 de los tres modelos no suelen presentar procesos agudos relacionados con su enfermedad, sino que tanto las asistencias a urgencias como los ingresos suelen ser por causa no respiratoria. Esto es contrario a lo que sucede en otras cohortes, en donde la causa respiratoria tiene un papel importante en la mortalidad. Gil y col. investigaron de forma prospectiva las causas de fallecimiento en 302 pacientes siendo la insuficiencia respiratoria la más frecuente (77%). También se incluyen la neumonía (14%), la asfixia por cuerpo extraño (3%) y la embolia pulmonar (2%) (260). Unos años después, Spataro y col. siguieron prospectivamente durante 6 años a un grupo de 182 enfermos (127 de inicio espinal y 55 bulbar) en donde la insuficiencia respiratoria asociada a la neumonía fue la causa más frecuente de muerte (81,3%), destacando que un 6% de los sujetos murieron durante el sueño (261). Un estudio reciente analiza los datos de los certificados de defunción para todas las muertes por ELA de 50 estados de USA entre 2011-2014. La ELA se enumeró como la única causa de muerte en 11,263 casos, siendo los factores asociados más frecuentes la insuficiencia respiratoria (25,3%), la enfermedad cardiovascular (12,6%) y la neumonía (5,2%) (262). Como vimos, estos tres grupos de pacientes no suelen presentar procesos agudos relacionados con la ELA, sino más bien en relación con la comorbilidad que presentan. Por ello son los clústeres que presentan una mejor supervivencia, siendo significativa en el clúster 1 del modelo 1 (mediana de $116,16 \pm 14,08$ versus $72 \pm 4,81$ meses; $p=0,004$) así como el clúster 1 del modelo 2 (mediana de $105,25 \pm 6,45$ versus $70,17 \pm 4,66$; $p=0,014$).

Clústeres 2 de los tres modelos

El clúster 2 del modelo 1 incluye el 14% de los casos y es el menos numeroso. En este grupo también predominan los varones sin formas espinales ni bulbares, es decir

formas menos graves, pero con un mayor IMC que el clúster 1. Además, tienen una mayor puntuación en el cuestionario ALSFRS-R. Este grupo es el que presenta mayores alteraciones respiratorias durante el sueño, tanto por la presencia de AOS como por la desaturación nocturna. De manera inicial, como probablemente la clínica de AOS predomina sobre la clínica de debilidad de la ELA, esto condiciona que exista un mayor retraso diagnóstico desde el inicio de los síntomas. Son el grupo que tiene una mayor asistencia a urgencias por causas no respiratorias, mientras que son los que menos demanda hospitalaria por clínica respiratoria tienen (tanto en ingresos como en asistencia a urgencias).

El clúster 2 del modelo 2 incluye el 14% de los casos y es el menos numeroso. También son varones, pero en este caso predomina el fenotipo de ELA bulbar. Aunque es el grupo que tiene un mayor retraso diagnóstico presentan una buena supervivencia. Las causas que pueden justificar este retraso diagnóstico son la presencia de sobrepeso, el bajo deterioro funcional medido por la escala ALSFRS-R y la presencia de AOS grave con importante desaturación nocturna. Son los enfermos que más acuden a urgencias por causas no respiratorias y, al mismo tiempo, son los que menos asisten a urgencias por causas respiratorias.

El clúster 2 del modelo 3 incluye el 25% de la cohorte. Predominantemente son mujeres con ELA espinal, con la mayor edad media e IMC de todo el grupo. A pesar de que tienen un importante retraso diagnóstico, la mayoría tienen un buen pronóstico, ya que es el grupo que tarda más en fallecer desde el inicio de los síntomas, a pesar de que presentan alteraciones del intercambio gaseoso y una AOS moderada con necesidad de VNI en la mayoría de los casos. En general, son los pacientes que tienen un mayor número de asistencias a urgencias de causa no respiratoria y, al mismo tiempo, son los que menos ingresos por causa respiratoria precisan.

Otro de los factores implicados en el pronóstico de los pacientes con ELA es su estado nutricional. La presencia de un IMC premórbido más alto y el mantenimiento del IMC durante la enfermedad se asocian con un mejor pronóstico (263).

En 193 pacientes, Park y col. comprobaron que el estado nutricional se relaciona con el pronóstico de la enfermedad, ya que fue el primer estudio que demostró que el IMC se asociaba negativamente con la gravedad de la enfermedad medida por la escala ALSFRS-

R, es decir, los pacientes con una puntuación más baja en la escala ALSFRS-R tienen un peor estado nutricional (264).

En nuestra serie, en la primera consulta el IMC era $27,6 \pm 3,1$ y al año era de $26,7 \pm 3,2$; $p = 0,001$, siendo las diferencias significativas.

No hemos encontrado diferencias de supervivencia en función de un IMC mayor o menor de 25. En cambio, sí que existen diferencias significativas en relación con el inicio de la ventilación con una mediana de 173 días para los pacientes con IMC menor de 25 y 251 los mayores de 25 aunque las diferencias no eran significativas.

La AOS también puede ser un factor para tener en cuenta en el pronóstico de estos enfermos. En un estudio de Boentert y col. sobre 250 pacientes con ELA observaron que era más frecuente la AOS leve que la grave. Encontraron un IAH ≥ 5 /hora en 114 pacientes (45,6%), ≥ 15 /h en 41 (16,4%) enfermos y ≥ 30 /h en 17 (6,8%) individuos. Hasta en una cuarta parte la AOS se asociaba con hipoventilación nocturna (en 55 pacientes (22%) se observó AOS e hipoventilación nocturna y en 45 (18%) solamente se encontró hipoventilación nocturna) (172).

Quaranta y col. realizaron un estudio retrospectivo longitudinal en 42 pacientes con ELA. La población del estudio se dividió en 2 grupos según su IAH: el grupo 1 consistía en 20 pacientes con un IAH ≥ 5 y el grupo 2 en 22 enfermos con un IAH < 5 . Ambos grupos fueron comparados con respecto a parámetros demográficos, poligráficos y de función respiratoria, así como características de ELA (inicio bulbar, tiempo entre inicio y primer control, tiempo entre diagnóstico y primer control, tiempo entre primer control y muerte o traqueotomía). La supervivencia media en los pacientes con ELA con un IAH ≥ 5 fue significativamente menor que en los enfermos con ELA sin AOS ($p = 0,0237$) (175). Con mucha frecuencia, las alteraciones respiratorias durante el sueño aparecen antes que la disfunción respiratoria diurna debido a que la respiración durante el sueño es más vulnerable. Por ello, se debería realizar un estudio del sueño de manera precoz para valorar tanto las apneas como la desaturación nocturna.

Clústeres 3 de los tres modelos

El clúster 3 del modelo 1 incluye el 21% del grupo de pacientes. Predominantemente son mujeres con fenotipo de ELA espinal y presenta la puntuación más baja en el apartado

de evaluación de la función bulbar en el cuestionario ALSFRS-R. Es el grupo que tiene un menor retraso diagnóstico, ya que son los que antes se diagnostican desde el inicio de los síntomas. Además, tienen una menor supervivencia debido a que es el grupo que antes fallece desde el inicio de los síntomas. Estos enfermos son los que presentan más ingresos y asistencias a urgencias, sobre todo de causa respiratoria

El clúster 3 del modelo 2 incluye el 21% de los casos. En este caso predominan las mujeres con ELA espinal, siendo las más jóvenes y las más delgadas del grupo total. A pesar de no presentar alteraciones respiratorias durante el sueño ni alteraciones gasométricas, son el grupo que precisan soporte con VNI de manera precoz, lo cual puede estar relacionado con una FVC reducida. Son el grupo que tiene un menor retraso diagnóstico y una menor supervivencia desde el inicio de los síntomas.

El clúster 3 del modelo 3 abarca el 15% de la muestra. Este grupo es muy similar a los anteriores: predominan las mujeres jóvenes, con menor IMC, con valores bajos de FVC, PIM y PEM que podrían justificar la necesidad precoz de VNI. Es el grupo con menor retraso diagnóstico y el de peor pronóstico, ya que son los que menos tardan en fallecer. Finalmente, el número de ingresos y de asistencias a urgencias de causa respiratoria es el más elevado en este clúster.

Clústeres 4 de los modelos 1 y 2

El clúster 4 del modelo 1 incluye el 21% de los pacientes. En este caso, predominan las mujeres con una ELA espinal con mayor edad media. Aunque no suelen presentar eventos obstructivos durante el sueño, se caracterizan por desaturación nocturna, niveles bajos de pO_2 y niveles elevados de bicarbonato diurnos, lo que sugiere hipoventilación. Respecto a la supervivencia, en este grupo es baja debido al corto período de tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el fallecimiento o el inicio de la VNI.

El clúster 4 del modelo 2 es el grupo más numeroso, ya que incluye a 75 pacientes (37% de la muestra), formado fundamentalmente por mujeres con ELA espinal. Son los pacientes que presentan mayor afectación funcional medida por la escala ALSFRS-R, tanto en el total como en los subapartados de afectación respiratoria y bulbar. Funcionalmente, presentan una PIM más baja y valores más bajos de pO_2 diurna, mientras que la mayoría no tienen alteraciones respiratorias durante el sueño. Finalmente,

este clúster es el que tiene más asistencias a urgencias y más ingresos de causa respiratoria.

Tal como vimos previamente, los eventos obstructivos se relacionan con el pronóstico en la ELA. Por ello, es tan importante identificarlos tanto en la situación basal como en los sujetos que persisten con apneas durante el tratamiento con VNI, ya que tienen una mortalidad aumentada (175, 210). Sucede algo similar en los pacientes que persisten con desaturación nocturna a pesar del tratamiento con VNI (210). Recientemente se ha observado que el bicarbonato también es un buen marcador pronóstico, ya que presenta una correlación negativa con la capacidad vital y con la puntuación obtenida de la escala ALSFRS-R, así como una correlación positiva con la escala King. Además, en este estudio también se demostró que los niveles elevados de bicarbonato se relacionan con una supervivencia más corta (265). En nuestro estudio sucede algo similar, ya que los pacientes con niveles más altos de bicarbonato tienen una puntuación más baja en la escala ALSFRS-R y un menor tiempo de supervivencia desde el diagnóstico.

Clúster 5 del modelo 1

Finalmente, el clúster 5 representa el 17% de la muestra y la mayoría son varones jóvenes con ELA espinal. En comparación con el resto de los clústeres del modelo 1 son los que tiene un IMC más bajo, peor función pulmonar y menor puntuación en el subapartado de función respiratoria de la escala ALSFRS-R. No presentan alteraciones respiratorias durante el sueño ni en el intercambio gaseoso. Dentro del modelo 1 es el grupo que tiene la mejor supervivencia desde el inicio de los síntomas a pesar del importante retraso diagnóstico.

Cuando nos enfrentamos a una enfermedad con un pronóstico tan devastador y sin prácticamente opciones terapéuticas, como es la ELA, lo primordial es tratar de agrupar a los pacientes en grupos teniendo en cuenta los diferentes factores pronósticos que se han estudiado. Uno de los más relevantes es la edad de inicio de los síntomas, ya que cuanto más añosos son los pacientes, mayor es la mortalidad (247, 256, 266, 267). Incluso se observó que puede aumentar el riesgo de muerte en un 3% por cada año que se retrasa el inicio de los síntomas (231). Sin embargo, hay que tener presente que la edad de inicio de la enfermedad es muy subjetiva, lo que afecta al tiempo preciso de medición de la

supervivencia. De manera similar, la tasa de progresión (247, 266), vivir en zonas montañosas o el trabajo agrícola presentan un peor pronóstico (256).

Otro apartado importante es el retraso diagnóstico. La primera idea que suele surgir es que el mayor retraso diagnóstico se asocia con peor pronóstico. Sin embargo, en la ELA sucede lo contrario, ya que cuanto mayor es el retraso mejor es el pronóstico (266, 267) De hecho, las personas con ELA que tuvieron un retraso de más de 12 meses desde el inicio de la enfermedad hasta que se hizo el diagnóstico, el riesgo de mortalidad fue un 61% menor (231). Esto podría deberse a que son pacientes con menor expresión clínica o menos grave.

En cuanto al género, la evidencia disponible es controvertida. Aunque en algunas cohortes no se encontraron diferencias entre ambos sexos (256), en un estudio australiano se observó que en los hombres el inicio de los síntomas aparece antes que en las mujeres, al mismo tiempo que tienen una mejor supervivencia (257).

El fenotipo de la enfermedad también es otro factor a tener en cuenta. En la mayoría de estudios se observa que el fenotipo bulbar es el que tiene peor pronóstico (258). Pero independientemente del fenotipo, la aparición de síntomas bulbares es predictores de mal pronóstico (248, 250). En el punto extremo tenemos la presencia de parálisis bulbar progresiva. Chancellor y col. han observado que la presencia de parálisis bulbar progresiva, tanto en el debut de la enfermedad como desarrollándose durante el curso de la misma, redujo significativamente la supervivencia y fue el indicador pronóstico más importante (268).

Dentro del arsenal terapéutico que disponemos para la ELA, la VNI, la PEG o el tratamiento con riluzol se han relacionado con una mejoría de la supervivencia (247, 256, 266, 267). De hecho, unos de los factores que han demostrado la efectividad de las consultas multidisciplinares es el hecho de poder acceder de manera precoz a estos tratamientos, lo que disminuye la mortalidad de estos pacientes.

Aunque no existe mucha evidencia al respecto, otros factores que se han relacionado con peor pronóstico son la FVC reducida, la presencia de demencia frontotemporal o un IMC reducido (231, 267).

A pesar de la evidencia que existe sobre los factores pronósticos, en nuestra práctica clínica habitual observamos que sigue habiendo una progresión heterogénea de la enfermedad inexplicable por los factores pronósticos estudiados, lo que sugiere la influencia de otros factores aún desconocidos. Por ello, nuestro objetivo es segmentar el conjunto de pacientes con ELA en grupos que sean los más homogéneos posibles, centrándonos sobre todo en la afectación respiratoria y en los TRS.

También es importante valorar los grupos que se asociaban a más infecciones respiratorias e ingresos hospitalarios, como son los clústeres tres de los tres modelos o el clúster 4 del modelo 2. Estos pacientes podrían beneficiarse de un programa de intervención domiciliaria. El manejo de las enfermedades pulmonares crónicas requiere la participación de un equipo multidisciplinar, donde los programas de atención domiciliaria juegan un papel relevante. En un estudio reciente, realizado por nuestro grupo, evaluamos los efectos de un programa de intervención en salud domiciliaria sobre las urgencias e ingresos hospitalarios en estos pacientes. Se incluyeron 104 pacientes, de los cuales, 47 (45,2%) presentaban una enfermedad neuromuscular. El programa se implementó desde 2004 y el seguimiento se realizó hasta 2022. En este plan, una enfermera visita a los pacientes en sus hogares una vez al mes para monitorizar el curso de sus síntomas, especialmente la disnea, y los cambios en la exploración física. Además, supervisa la adherencia del paciente al tratamiento y el uso correcto de inhaladores y nebulizadores, así como el uso de la ventilación y los eventos adversos. El programa también incluye la intervención de atención médica, según fuera necesario. Se realizó un análisis comparativo de la frecuencia de exacerbaciones respiratorias (a partir de las visitas a urgencias y los ingresos hospitalarios) antes y después de la inclusión en el programa de intervención. El principal hallazgo de nuestro estudio fue que la asistencia domiciliaria en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas avanzadas fue eficaz en la reducción de las visitas al servicio de urgencias por exacerbación de la enfermedad, así como en la disminución del número de ingresos hospitalarios y la duración de la estancia hospitalaria (269).

9. ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA BASADO EN LOS CLÚSTERES

Una de las características principales de la ELA es la importante heterogeneidad que la define. Aunque en general el pronóstico suele ser malo, es importante identificar variables que nos permitan adelantarnos y retrasar la mortalidad. Para ello, es fundamental reunir a los pacientes en grupos con características similares.

Hasta la fecha, solamente se han realizado tres estudios al respecto. Ganesalingam y col. realizaron un análisis de clases latentes para identificar agrupaciones de variables clínicas de forma objetiva e imparcial para mejorar la fenotipificación con fines clínicos (270). Al igual que en nuestro estudio, el mejor modelo fue el que generó cinco clases fenotípicas distintas. Se utilizaron ocho variables para el análisis de las clases, pero se observó que con solo dos variables se obtenía una buena estimación de la supervivencia: la localización de los primeros síntomas (bulbar o en las extremidades) y el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico ($p < 0,00001$). Las cinco clases tuvieron duraciones de supervivencia significativamente diferentes y no superpuestas, lo que sugiere que la clasificación es clínicamente relevante. El valor pronóstico de este modelo sugiere que se han encontrado grupos que podrían correlacionarse potencialmente con diferencias en los mecanismos patológicos.

Rooney realiza un análisis de conglomerados espaciales para el estudio de la incidencia de la ELA en una cohorte prospectiva de una población con el objetivo de identificar conglomerados de alto riesgo. Aunque no se identificaron grupos significativos de alto riesgo de ELA incidente si que se observaron dos áreas significativas de riesgo de ELA inferior al promedio (271).

Gülay utiliza un análisis clúster para comprobar si existen diferencias significativas entre los pacientes con ELA y el grupo de control sano en términos de factores ambientales como ubicación, género, tabaquismo, nivel de ejercicio y factores clínicos como genética, afectación de ELA, curso de la enfermedad y enfermedad en la familia, sin encontrar diferencias significativas. Los resultados también mostraron que no había relación entre las características demográficas y clínicas como el género, la ocupación, el grupo de edad y las enfermedades concomitantes entre los grupos o dentro de los grupos

(272)

Por lo tanto, vemos que la evidencia en el análisis de conglomerados es prácticamente nula y solamente en un estudio se obtuvieron resultados significativos (270). Sin embargo, cuando comparamos los clústeres de este estudio con los obtenidos en el nuestro, a pesar de que se ha obtenido un modelo con 5 clústeres en cada uno, observamos que existen muchas diferencias. En nuestro estudio los pacientes que poseen las características incluidas en los clústeres 1 del modelo 1 y del modelo 3 tienen una supervivencia mayor que los que no lo tienen. El clúster 1 incluye una serie de características observadas en la primera consulta inicial como son el sexo masculino, no tener una ELA bulbar o espinal, un IMC mayor de 27, función pulmonar normal e intercambio gaseoso normal y niveles normales en la escala funcional.

En un estudio americano de 708 casos seguidos durante de 16 años, la ELA de inicio bulbar fue el fenotipo con peor pronóstico. Los autores encuentran otros fenotipos con un curso ligeramente más largo, como la ELA familiar (7%), la cual se desarrolló en etapas más tempranas de la vida. Adicionalmente un 4% de los pacientes presentaron una esclerosis lateral primaria y el 2% fueron diagnosticados de atrofia muscular progresiva (273).

Preux y col. realizaron un estudio de seguimiento de 158 pacientes con ELA presentando una tasa de supervivencia general a 5 años del 14,7%. La forma bulbar y la mayor edad al inicio de los síntomas se relacionó con peor pronóstico. Después del ajuste por edad, la forma clínica con afectación bulbar al inicio siguió siendo un factor pronóstico (258).

Magnus y col. analizaron la progresión de la enfermedad en 155 pacientes a intervalos de 4 meses durante un período de 3 años y observaron una supervivencia significativamente más prolongada en el grupo de edad más joven. Además, la disminución de la puntuación en la ALSFRS-R, y el porcentaje de FVC fueron predictivos de la supervivencia (274). El valor inicial de la FVC y su evolución son uno de los factores pronósticos más importantes en la ELA (166).

En otro estudio de 123 casos de ELA y con un seguimiento de al menos un año, la forma clínica con inicio en las extremidades inferiores se asoció con una supervivencia más prolongada que la forma con inicio en las extremidades superiores y las formas bulbares (supervivencia media: 39, 27 y 25 meses, respectivamente (256).

Pupillo y col. comprobaron en 213 casos diagnosticados de ELA que la mayor supervivencia era en el inicio espinal (259). De forma similar, en una cohorte australiana de 855 pacientes con ELA se observó una supervivencia prolongada en el 18 % de los pacientes asociada también con fenotipo espinal (257).

La afectación respiratoria es un factor negativo de supervivencia en los pacientes con ELA en la mayoría de los estudios. Particularmente, la insuficiencia respiratoria es una de las causas más notificada (260-262).

Los resultados obtenidos en esta tesis deberían hacernos reflexionar sobre dos aspectos fundamentales. En primer lugar, debido a la heterogeneidad que define a la ELA y que en el momento actual no disponemos de una evidencia fehaciente sobre la agrupación de los pacientes en distintos clústeres, debemos hacer hincapié en buscar aquellos factores que se asocian con mal pronóstico para hacer un seguimiento más estrecho de estos pacientes. En segundo lugar, es importante identificar los TRS, incluso antes de que los enfermos presenten síntomas o nos encontremos con alteraciones en la función respiratoria, ya que hemos observado que sobre todo la presencia de hipoventilación se asocia con peor supervivencia.

CAPÍTULO 6

Conclusiones

1. La prevalencia de la ELA en nuestro estudio es mayor que en otros estudios lo cual puede estar asociado al amplio rango del tiempo de inclusión de los pacientes, a contener todos los fenotipos de la enfermedad y al incremento en las tasas de supervivencia en relación con la creación de la unidad multidisciplinar.

2. La afectación respiratoria es una de las principales causas de mortalidad de la ELA, por lo que es muy importante realizar una valoración precoz de la misma. Aunque disponemos de diversas pruebas para valorar la afectación respiratoria, no existe ninguna que se considere *gold standard* ni que tenga la capacidad de predecir de manera aislada cuándo comenzará el deterioro respiratorio.

3. La ELA bulbar es la que presenta una peor función pulmonar, con valores más bajos de FVC y niveles más altos de pCO₂ y bicarbonato. Además, son los que presentan una mayor desaturación nocturna. Esta forma clínica de la ELA también se caracteriza por tener un menor retraso diagnóstico, pero son los que tienen una muerte más prematura desde el inicio de los síntomas.

4. Existe una relación inversa entre la AOS y la ELA, es decir, a medida que avanza la enfermedad disminuye la prevalencia de AOS, al mismo tiempo que aumenta la desaturación nocturna.

5. Si analizamos la función pulmonar, tomando como punto de corte una FVC $\geq 70\%$, se ha objetivado que no existen diferencias significativas en la SaO₂ media, la CT90 y la pCO₂ independientemente de la función pulmonar, mientras el IAH es mayor en los sujetos con una FVC $\geq 70\%$.

6. El tener una forma clínica distinta a la ELA bulbar o espinal o niveles altos de oxígeno en la primera consulta o un mayor retraso para el diagnóstico de la enfermedad, se relaciona con mayor supervivencia, mientras que la comorbilidad incrementa el riesgo de muerte.

7. Los TRS del sueño (tanto la AOS como la hipoventilación) no tienen ninguna relación con los ingresos hospitalarios, ya que ingresan la misma proporción de enfermos que tienen hipoventilación frente a los que no, así como en los diferentes niveles de apnea.

8. Con el objetivo de intentar agrupar a los pacientes en función de diferentes características, más allá de analizar la supervivencia según la forma clínica de la ELA, en

nuestro análisis de clústeres encontramos que hay un grupo de sujetos con unas características que tienen una mejor supervivencia: se incluyen varones, no tener una ELA bulbar o espinal, un IMC mayor de 27, y una función pulmonar, un intercambio gaseoso y una escala funcional normales.

CAPÍTULO 7

Bibliografía

1. Kumar DR, Aslinia F, Yale SH, Mazza JJ. Jean-Martin Charcot: the father of neurology. *Clin Med Res*. 2011;9:46-9.
2. Arthur KC, Calvo A, Price TR, Geiger JT, et al. Projected increase in amyotrophic lateral sclerosis from 2015 to 2040. *Nat Commun*. 2016;7:12408.
3. Xu L, Liu T, Liu L, Yao X, et al. Global variation in prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2020;267:944-53.
4. Marin B, Boumédiene F, Logroscino G, Couratier P, et al. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2017;46:57-74.
5. Plato CC, Garruto RM, Galasko D, Craig UK, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of Guam: changing incidence rates during the past 60 years. *Am J Epidemiol*. 2003;157:149-57.
6. Kuzuhara S, Kokubo Y, Sasaki R, Narita Y, et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex of the Kii Peninsula of Japan: clinical and neuropathological study and tau analysis. *Ann Neurol*. 2001;49:501-11.
7. Fontana A, Marin B, Luna J, Beghi E, et al. Time-trend evolution and determinants of sex ratio in Amyotrophic Lateral Sclerosis: a dose-response meta-analysis. *J Neurol*. 2021;268:2973-84.
8. Marin B, Fontana A, Arcuti S, Copetti M, et al. Age-specific ALS incidence: a dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2018;33:621-34.
9. Akçimen F, Lopez ER, Landers JE, Nath A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: translating genetic discoveries into therapies. *Nat Rev Genet*. 2023;24:642-58.
10. McCann EP, Henden L, Fifita JA, Zhang KY, et al. Evidence for polygenic and oligogenic basis of Australian sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Med Genet*. 2021;58:87-95.
11. Andersen PM, Al-Chalabi A. Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? *Nat Rev Neurol*. 2011;7:603-15.
12. Renton AE, Chiò A, Traynor BJ. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nat Neurosci*. 2014;17:17-23.
13. Abel O, Powell JF, Andersen PM, Al-Chalabi A. ALSod: A user-friendly online bioinformatics tool for amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Hum Mutat*. 2012;33:1345-51.
14. Sreedharan J, Blair IP, Tripathi VB, Hu X, et al. TDP-43 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2008;319:1668-72.

15. Kwiatkowski Jr. TJ., Bosco DA, Leclerc AL, Tamrazian E, Vanderburg CR, Russ C, et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2009;323:1205-8.
16. Bosco DA, Morfini G, Karabacak NM, Song Y, et al. Wild-type and mutant SOD1 share an aberrant conformation and a common pathogenic pathway in ALS. *Nat Neurosci*. 2010;13:1396-403.
17. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011;72:245-56.
18. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*. 2011;72:257-68.
19. Cudkovicz ME, McKenna-Yasek D, Sapp PE, Chin W, et al. Epidemiology of mutations in superoxide dismutase in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 1997;41:210-21.
20. Andersen PM, Forsgren L, Binzer M, Nilsson P, et al. Autosomal recessive adult-onset amyotrophic lateral sclerosis associated with homozygosity for Asp90Ala CuZn-superoxide dismutase mutation. A clinical and genealogical study of 36 patients. *Brain*. 1996;119:1153-72.
21. Hayashi Y, Homma K, Ichijo H. SOD1 in neurotoxicity and its controversial roles in SOD1 mutation-negative ALS. *Adv Biol Regul*. 2016;60:95-104.
22. Turner MR, Hardiman O, Benatar M, Brooks BR, et al. Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2013;12:310-22.
23. Vance C, Rogelj B, Hortobágyi T, De Vos KJ, et al. Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science*. 2009;323:1208-11.
24. Suzuki N, Aoki M, Warita H, Kato M, et al. FALS with FUS mutation in Japan, with early onset, rapid progress and basophilic inclusion. *J Hum Genet*. 2010;55:252-4.
25. Hübers A, Just W, Rosenbohm A, Müller K, et al. De novo FUS mutations are the most frequent genetic cause in early-onset German ALS patients. *Neurobiol Aging*. 2015;36:3117.e1-.e6.
26. Majounie E, Renton AE, Mok K, Dopper EG, et al. Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2012;11:323-30.
27. Nordin A, Akimoto C, Wuolikainen A, Alstermark H, et al. Extensive size variability of the GGGGCC expansion in C9orf72 in both neuronal and non-neuronal tissues in 18 patients with ALS or FTD. *Hum Mol Genet*. 2015;24:3133-42.

28. Beck J, Poulter M, Hensman D, Rohrer JD, et al. Large C9orf72 hexanucleotide repeat expansions are seen in multiple neurodegenerative syndromes and are more frequent than expected in the UK population. *Am J Hum Genet.* 2013;92:345-53.
29. Gijssels I, Van Mossevelde S, van der Zee J, Sieben A, et al. The C9orf72 repeat size correlates with onset age of disease, DNA methylation and transcriptional downregulation of the promoter. *Mol Psychiatry.* 2016;21:1112-24.
30. Zou ZY, Zhou ZR, Che CH, Liu CY, et al. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88:540-9.
31. Chia R, Chiò A, Traynor BJ. Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: diagnostic and clinical implications. *Lancet Neurol.* 2018;17:94-102.
32. Nicolas A, Kenna KP, Renton AE, Ticozzi N, et al. Genome-wide Analyses Identify KIF5A as a Novel ALS Gene. *Neuron.* 2018;97:1267-88.
33. Brenner D, Yilmaz R, Müller K, Grehl T, et al. Hot-spot KIF5A mutations cause familial ALS. *Brain.* 2018;141:688-97.
34. Tunca C, Akçimen F, Coşkun C, Gündoğdu-Eken A, et al. ERLIN1 mutations cause teenage-onset slowly progressive ALS in a large Turkish pedigree. *Eur J Hum Genet.* 2018;26:745-8.
35. Dillio AA, Andary CM, Stoltz M, Petropavlovskiy AA, et al. DnaJC7 in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23:4076.
36. Dewan R, Chia R, Ding J, Hickman RA, et al. Pathogenic Huntingtin Repeat Expansions in Patients with Frontotemporal Dementia and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neuron.* 2021;109:448-60.e4.
37. Johnson JO, Chia R, Miller DE, Li R, et al. Association of Variants in the SPTLC1 Gene With Juvenile Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2021;78:1236-48.
38. Theunissen F, Flynn LL, Anderton RS, Mastaglia F, et al. Structural Variants May Be a Source of Missing Heritability in sALS. *Front Neurosci.* 2020;14:47.
39. Zhang S, Cooper-Knock J, Weimer AK, Shi M, et al. Genome-wide identification of the genetic basis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuron.* 2022;110:992-1008.
40. Goutman SA, Feldman EL. Voicing the need for amyotrophic lateral sclerosis environmental research. *JAMA Neurol.* 2020;77:543-4.
41. Wang MD, Little J, Gomes J, Cashman NR, et al. Identification of risk factors associated with onset and progression of amyotrophic lateral sclerosis using systematic review and meta-analysis. *Neurotoxicology.* 2017;61:101-30.
42. Chiò A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, et al. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler.* 2009;10:310-23.

43. Al-Chalabi A, Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nat Rev Neurol*. 2013;9:617-28.
44. Ryan M, Heverin M, McLaughlin RL, Hardiman O. Lifetime risk and heritability of amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019;76:1367-74.
45. Westeneng HJ, van Veenhuijzen K, van der Spek RA, Peters S, et al. Associations between lifestyle and amyotrophic lateral sclerosis stratified by C9orf72 genotype: a longitudinal, population-based, case-control study. *Lancet Neurol*. 2021;20:373-84.
46. Longinetti E, Fang F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Curr Opin Neurol*. 2019;32:771-6.
47. Ingre C, Roos PM, Piehl F, Kamel F, et al. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Epidemiol*. 2015;7:181-93.
48. Weisskopf MG, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, et al. Prospective study of cigarette smoking and amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol*. 2004;160:26-33.
49. Gallo V, Bueno-De-Mesquita HB, Vermeulen R, Andersen PM, et al. Smoking and risk for amyotrophic lateral sclerosis: analysis of the EPIC cohort. *Ann Neurol*. 2009;65:378-85.
50. Ascherio A, Weisskopf MG, O'Reilly EJ, Jacobs EJ, et al. Vitamin E intake and risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2005;57:104-10.
51. Wang H, O'Reilly EJ, Weisskopf MG, Logroscino G, et al. Vitamin E intake and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a pooled analysis of data from 5 prospective cohort studies. *Am J Epidemiol*. 2011;173:595-602.
52. Veldink JH, Kalmijn S, Groeneveld GJ, Wunderink W, et al. Intake of polyunsaturated fatty acids and vitamin E reduces the risk of developing amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:367-71.
53. Fitzgerald KC, O'Reilly EJ, Falcone GJ, McCullough ML, et al. Dietary ω -3 polyunsaturated fatty acid intake and risk for amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol*. 2014;71:1102-10.
54. Pupillo E, Bianchi E, Chiò A, Casale F, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and food intake. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2018;19:267-74.
55. Gallo V, Wark PA, Jenab M, Pearce N, et al. Prediagnostic body fat and risk of death from amyotrophic lateral sclerosis: the EPIC cohort. *Neurology*. 2013;80:829-38.
56. O'Reilly EJ, Wang H, Weisskopf MG, Fitzgerald KC, et al. Premorbid body mass index and risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2013;14:205-11.

57. Desport JC, Preux PM, Truong TC, Vallat JM, et al. Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology*. 1999;53:1059-63.
58. Jawaid A, Murthy SB, Wilson AM, Qureshi SU, et al. A decrease in body mass index is associated with faster progression of motor symptoms and shorter survival in ALS. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010;11:542-8.
59. Pupillo E, Messina P, Giussani G, Logroscino G, et al. Physical activity and amyotrophic lateral sclerosis: a European population-based case-control study. *Ann Neurol*. 2014;75:708-16.
60. Julian TH, Glasgow N, Barry ADF, Moll T, et al. Physical exercise is a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: Convergent evidence from Mendelian randomisation, transcriptomics and risk genotypes. *EBioMedicine*. 2021;68:103397.
61. Zhou H, Chen G, Chen C, Yu Y, et al. Association between extremely low-frequency electromagnetic fields occupations and amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7:e48354.
62. Peters S, Broberg K, Gallo V, Levi M, et al. Blood metal levels and amyotrophic lateral sclerosis risk: a prospective cohort. *Ann Neurol*. 2021;89:125-33.
63. Roos PM, Lierhagen S, Flaten TP, Syversen T, et al. Manganese in cerebrospinal fluid and blood plasma of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2012;237:803-10.
64. Malek AM, Barchowsky A, Bowser R, Youk A, et al. Pesticide exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis of epidemiological studies: pesticide exposure as a risk factor for ALS. *Environ Res*. 2012;117:112-9.
65. Berger MM, Kopp N, Vital C, Redl B, et al. Detection and cellular localization of enterovirus RNA sequences in spinal cord of patients with ALS. *Neurology*. 2000;54:20-5.
66. Cermelli C, Vinceti M, Beretti F, Pietrini V, et al. Risk of sporadic amyotrophic lateral sclerosis associated with seropositivity for herpesviruses and echovirus-7. *Eur J Epidemiol*. 2003;18:123-7.
67. Alfahad T, Nath A. Retroviruses and amyotrophic lateral sclerosis. *Antiviral Res*. 2013;99:180-7.
68. Chen H, Richard M, Sandler DP, Umbach DM, et al. Head injury and amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol*. 2007;166:810-6.
69. Peters TL, Fang F, Weibull CE, Sandler DP, et al. Severe head injury and amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2013;14:267-72.
70. Mariosa D, Kamel F, Bellocco R, Ye W, et al. Association between diabetes and amyotrophic lateral sclerosis in Sweden. *Eur J Neurol*. 2015;22:1436-42.

71. McKay KA, Smith KA, Smertinaite L, Fang F, et al. Military service and related risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2021;143:39-50.
72. González Díaz N, Escamilla Chávez C. Esclerosis lateral amiotrófica. *Revista Mexicana de Medicina Física y Rehabilitación* 2003;15:44-54.
73. Philips T, Rothstein JD. Glial cells in amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol.* 2014;262 Pt B:111-20.
74. Kang SH, Li Y, Fukaya M, Lorenzini I, et al. Degeneration and impaired regeneration of gray matter oligodendrocytes in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Neurosci.* 2013;16:571-9.
75. Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;377:162-72.
76. Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med.* 2001;344:1688-700.
77. Mackenzie IR, Rademakers R, Neumann M. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Lancet Neurol.* 2010;9:995-1007.
78. Saxena S, Caroni P. Selective neuronal vulnerability in neurodegenerative diseases: from stressor thresholds to degeneration. *Neuron.* 2011;71:35-48.
79. Lee EB, Lee VM, Trojanowski JQ. Gains or losses: molecular mechanisms of TDP43-mediated neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci.* 2011;13:38-50.
80. Seddighi S, Qi YA, Brown AL, Wilkins OG, et al. Mis-spliced transcripts generate de novo proteins in TDP-43-related ALS/FTD. *bioRxiv.* 2023.
81. Pesiridis GS, Lee VM, Trojanowski JQ. Mutations in TDP-43 link glycine-rich domain functions to amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet.* 2009;18:R156-62.
82. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science.* 2006;314:130-3.
83. Li HY, Yeh PA, Chiu HC, Tang CY, et al. Hyperphosphorylation as a defense mechanism to reduce TDP-43 aggregation. *PLoS One.* 2011;6:e23075.
84. Choksi DK, Roy B, Chatterjee S, Yusuff T, et al. TDP-43 Phosphorylation by casein kinase I α promotes oligomerization and enhances toxicity in vivo. *Hum Mol Genet.* 2014;23:1025-35.
85. Salado IG, Redondo M, Bello ML, Perez C, et al. Protein kinase CK-1 inhibitors as new potential drugs for amyotrophic lateral sclerosis. *J Med Chem.* 2014;57:2755-72.

86. Hans F, Fiesel FC, Strong JC, Jäckel S, et al. UBE2E ubiquitin-conjugating enzymes and ubiquitin isopeptidase Y regulate TDP-43 protein ubiquitination. *J Biol Chem.* 2014;289:19164-79.
87. Wenqiang C, Lonskaya I, Hebron ML, Ibrahim Z, et al. Parkin-mediated reduction of nuclear and soluble TDP-43 reverses behavioral decline in symptomatic mice. *Hum Mol Genet.* 2014;23:4960-9.
88. Lee BH, Lee MJ, Park S, Oh DC, et al. Enhancement of proteasome activity by a small-molecule inhibitor of USP14. *Nature.* 2010;467:179-84.
89. Ito D, Seki M, Tsunoda Y, Uchiyama H, et al. Nuclear transport impairment of amyotrophic lateral sclerosis-linked mutations in FUS/TLS. *Ann Neurol.* 2011;69:152-62.
90. Gijssels I, van Langenhove T, van der Zee J, Sleegers K, et al. A C9orf72 promoter repeat expansion in a Flanders-Belgian cohort with disorders of the frontotemporal lobar degeneration-amyotrophic lateral sclerosis spectrum: a gene identification study. *Lancet Neurol.* 2012;11:54-65.
91. Scotter EL, Chen HJ, Shaw CE. TDP-43 proteinopathy and ALS: insights into disease mechanisms and therapeutic targets. *Neurotherapeutics.* 2015;12:352-63.
92. Williams KL, Warraich ST, Yang S, Solski JA, et al. UBQLN2/ubiquilin 2 mutation and pathology in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging.* 2012;33:2527.e3-10.
93. Song C, Wang Q, Li CC. ATPase activity of p97-valosin-containing protein (VCP). D2 mediates the major enzyme activity, and D1 contributes to the heat-induced activity. *J Biol Chem.* 2003;278:3648-55.
94. Parkinson N, Ince PG, Smith MO, Highley R, et al. ALS phenotypes with mutations in CHMP2B (charged multivesicular body protein 2B). *Neurology.* 2006;67:1074-7.
95. Maruyama H, Morino H, Ito H, Izumi Y, et al. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature.* 2010;465:223-6.
96. Chow CY, Landers JE, Bergren SK, Sapp PC, et al. Deleterious variants of FIG4, a phosphoinositide phosphatase, in patients with ALS. *Am J Hum Genet.* 2009;84:85-8.
97. Smith BN, Ticozzi N, Fallini C, Gkazi AS, et al. Exome-wide rare variant analysis identifies TUBA4A mutations associated with familial ALS. *Neuron.* 2014;84:324-31.
98. Del Poggetto E, Chiti F, Bemporad F. The folding process of human profilin-1, a novel protein associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Sci Rep.* 2015;5:12332.

99. Shaw PJ, Forrest V, Ince PG, Richardson JP, et al. CSF and plasma amino acid levels in motor neuron disease: elevation of CSF glutamate in a subset of patients. *Neurodegeneration*. 1995;4:209-16.
100. Vucic S, Nicholson GA, Kiernan MC. Cortical hyperexcitability may precede the onset of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2008;131:1540-50.
101. Dupuis L, Gonzalez de Aguilar JL, Oudart H, de Tapia M, et al. Mitochondria in amyotrophic lateral sclerosis: a trigger and a target. *Neurodegener Dis*. 2004;1:245-54.
102. Duffy LM, Chapman AL, Shaw PJ, Grierson AJ. Review: The role of mitochondria in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011;37:336-52.
103. Beers DR, Appel SH. Immune dysregulation in amyotrophic lateral sclerosis: mechanisms and emerging therapies. *Lancet Neurol*. 2019;18:211-20.
104. Murdock BJ, Zhou T, Kashlan SR, Little RJ, Goutman SA, Feldman EL. Correlation of peripheral immunity with rapid amyotrophic lateral sclerosis progression. *JAMA Neurol*. 2017;74:1446-54.
105. Coque E, Salsac C, Espinosa-Carrasco G, Varga B, et al. Cytotoxic CD8(+) T lymphocytes expressing ALS-causing SOD1 mutant selectively trigger death of spinal motoneurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116:2312-7.
106. McCauley ME, O'Rourke JG, Yáñez A, Markman JL, et al. C9orf72 in myeloid cells suppresses STING-induced inflammation. *Nature*. 2020;585:96-101.
107. Yu CH, Davidson S, Harapas CR, Hilton JB, et al. TDP-43 Triggers mitochondrial DNA release via mPTP to activate cGAS/STING in ALS. *Cell*. 2020;183:636-49.
108. Goutman SA, Guo K, Savelieff MG, Patterson A, et al. Metabolomics identifies shared lipid pathways in independent amyotrophic lateral sclerosis cohorts. *Brain*. 2022;145:4425-39.
109. Khanna RK, Catanese S, Mortemousque G, Dupuy C, et al. Metabolomics of basal tears in amyotrophic lateral sclerosis: A cross-sectional study. *Ocul Surf*. 2024;34:363-9.
110. Robberecht W, Philips T. The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurosci*. 2013;14:248-64.
111. Chiò A, Calvo A, Moglia C, Mazzini L, et al. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:740-6.
112. Ravits JM, La Spada AR. ALS motor phenotype heterogeneity, focality, and spread: deconstructing motor neuron degeneration. *Neurology*. 2009;73:805-11.

113. Walhout R, Verstraete E, van den Heuvel MP, Veldink JH, et al. Patterns of symptom development in patients with motor neuron disease. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2018;19:21-8.
114. Fang T, Jozsa F, Al-Chalabi A. Nonmotor symptoms in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Int Rev Neurobiol.* 2017;134:1409-41.
115. Gromicho M, Figueiral M, Uysal H, Grosskreutz J, et al. Spreading in ALS: The relative impact of upper and lower motor neuron involvement. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7:1181-92
116. Wijsekera LC, Mathers S, Talman P, Galtrey C, et al. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology.* 2009;72:1087-94.
117. Alfonso Alonso F, Silvia Suárez L, Jesús Osorio L, Antelo Pose A, et al. Proceso asistencial integrado de esclerosis lateral amiotrófica: Conselleria de Sanidade; 2018.
118. Castro-Rodríguez E, Azagra R, Gómez-Batiste X, Povedano M. La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) desde la Atención Primaria. *Epidemiología y características clínico-asistenciales. Atención Primaria.*
119. Güell MR, Antón A, Rojas-García R, Puy C, et al. Atención integral a pacientes con esclerosis lateral amiotrófica: un modelo asistencial. *Archivos de Bronconeumología.* 2013;49:529-33.
120. van Eenennaam RM, Kruithof WJ, van Es MA, Kruitwagen-van Reenen ET, et al. Discussing personalized prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: development of a communication guide. *BMC Neurol.* 2020;20:446.
121. Sánchez Medina J, Moreno González AM, Romero Baizabal BL, Hernández Aguilar J, et al. Newborn with spinal muscular atrophy and hypoxic-ischemic encephalopathy. *B. ol Med Hosp Infant Mex.* 2010;67:63-73.
122. Ravits J, Laurie P, Fan Y, Moore DH. Implications of ALS focality: rostral-caudal distribution of lower motor neuron loss postmortem. *Neurology.* 2007;68:1576-82.
123. Turner MR, Barohn RJ, Corcia P, Fink JK, et al. Primary lateral sclerosis: consensus diagnostic criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91:373-7.
124. Floeter MK, Mills R. Progression in primary lateral sclerosis: a prospective analysis. *Amyotroph Lateral Scler.* 2009;10:339-46.
125. de Carvalho M, Scotto M, Swash M. Clinical patterns in progressive muscular atrophy (PMA): a prospective study. *Amyotroph Lateral Scler.* 2007;8:296-9.
126. Ikeda K, Iwasaki Y. Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. *Neurology.* 2010;74:1926.

127. Requardt MV, Görlich D, Grehl T, Boentert M. Clinical determinants of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis - a retrospective cohort study. *J Clin Med*. 2021;10:1623.
128. Kim WK, Liu X, Sandner J, Pasmantier M, et al. Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. *Neurology*. 2009;73:1686-92.
129. Chiò A, Moglia C, Canosa A, Manera U, et al. ALS phenotype is influenced by age, sex, and genetics: A population-based study. *Neurology*. 2020;94:e802-e10.
130. Rosenbohm A, Liu M, Nagel G, Peter RS, et al. Phenotypic differences of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in China and Germany. *J Neurol*. 2018;265:774-82.
131. Beeldman E, Govaarts R, de Visser M, Klein Twennaar M, et al. Progression of cognitive and behavioural impairment in early amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91:779-80.
132. Bersano E, Sarnelli MF, Solara V, Iazzolino B, et al. Decline of cognitive and behavioral functions in amyotrophic lateral sclerosis: a longitudinal study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2020;21:373-9.
133. Pender N, Pinto-Grau M, Hardiman O. Cognitive and behavioural impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2020;33:649-54.
134. Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, Woolley S, et al. Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2017;18:153-74.
135. Woolley SC, Strong MJ. Frontotemporal dysfunction and dementia in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin*. 2015;33:787-805.
136. Basaia S, Agosta F, Cividini C, Trojsi F, et al. Structural and functional brain connectome in motor neuron diseases: A multicenter MRI study. *Neurology*. 2020;95:e2552-e64.
137. Yang T, Hou Y, Li C, Cao B, et al. Risk factors for cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92:688-93.
138. Richards D, Morren JA, Pioro EP. Time to diagnosis and factors affecting diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis. In: Araki T, editor. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Brisbane (AU): Exon Publications.2021:Chapter 2.
139. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol*. 2008;119:497-503.
140. Bresch S, Delmont E, Soriani MH, Desnuelle C. Electrodiagnostic criteria for early diagnosis of bulbar-onset ALS: a comparison of El Escorial, revised El Escorial and Awaji algorithm. *Rev Neurol (Paris)*. 2014;170:134-9.

141. Alvarez-Uría Tejero MJ, Sáiz Ayala A, Fernández Rey C, Santamarta Liébana ME, et al. Diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: advances in magnetic resonance imaging. *Radiologia*. 2011;53:146-55.
142. Wang S, Melhem ER, Poptani H, Woo JH. Neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2011;8:63-71.
143. Wendebourg MJ, Kesenheimer E, Sander L, Weigel M, et al. The lateral corticospinal tract sign: an MRI marker for amyotrophic lateral sclerosis. *Radiology*. 2024;312:e231630.
144. Timmins HC, Thompson AE, Kiernan MC. Diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2024;37:570-6.
145. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci*. 1994;124 Suppl:96-107.
146. Westeneng HJ, Debray TPA, Visser AE, van Eijk RPA, et al. Prognosis for patients with amyotrophic lateral sclerosis: development and validation of a personalised prediction model. *Lancet Neurol*. 2018;17:423-33.
147. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000;1:293-9.
148. Costa J, Swash M, de Carvalho M. Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Arch Neurol*. 2012;69:1410-6.
149. Vucic S, Ferguson TA, Cummings C, Hotchkiss MT, et al. Gold Coast diagnostic criteria: Implications for ALS diagnosis and clinical trial enrollment. *Muscle Nerve*. 2021;64:532-7.
150. Hannaford A, Pavey N, van den Bos M, Geevasinga N, et al. Diagnostic utility of Gold Coast criteria in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2021;89:979-86.
151. Huang F, Zhu Y, Hsiao-Nakamoto J, Tang X, et al. Longitudinal biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7:1103-16.
152. Benatar M, Wu J, Andersen PM, Lombardi V, et al. Neurofilament light: A candidate biomarker of presymptomatic amyotrophic lateral sclerosis and phenoconversion. *Ann Neurol*. 2018;84:130-9.
153. Bjornevik K, O'Reilly EJ, Molsberry S, Kolonel LN, et al. Prediagnostic neurofilament light chain levels in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2021;97:e1466-e74.

154. Verde F, Milone I, Colombo E, Maranzano A, et al. Phenotypic correlates of serum neurofilament light chain levels in amyotrophic lateral sclerosis. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1132808.
155. Donini L, Tanel R, Zuccarino R, Basso M. Protein biomarkers for the diagnosis and prognosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurosci Res.* 2023;197:31-41.
156. Vu L, An J, Kovalik T, Gendron T, et al. Cross-sectional and longitudinal measures of chitinase proteins in amyotrophic lateral sclerosis and expression of CHI3L1 in activated astrocytes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;91:350-8.
157. Steinacker P, Verde F, Fang L, Feneberg E, et al. Chitotriosidase (CHIT1) is increased in microglia and macrophages in spinal cord of amyotrophic lateral sclerosis and cerebrospinal fluid levels correlate with disease severity and progression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89:239-47.
158. Fabes J, Matthews L, Filippini N, Talbot K, et al. Quantitative FLAIR MRI in amyotrophic lateral sclerosis. *Acad Radiol.* 2017;24:1187-94.
159. Weidman EK, Schweitzer AD, Niogi SN, Brady EJ, et al. Diffusion tensor imaging and quantitative susceptibility mapping as diagnostic tools for motor neuron disorders. *Clin Imaging.* 2019;53:6-11.
160. Bertrand A, Wen J, Rinaldi D, Houot M, et al. Early cognitive, structural, and microstructural changes in presymptomatic C9orf72 carriers younger than 40 years. *JAMA Neurol.* 2018;75:236-45.
161. D'Hulst L, Van Weehaeghe D, Chiò A, Calvo A, et al. Multicenter validation of [(18)F]-FDG PET and support-vector machine discriminant analysis in automatically classifying patients with amyotrophic lateral sclerosis versus controls. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2018;19:570-7.
162. Ratai EM, Alshikho MJ, Zürcher NR, Loggia ML, et al. Integrated imaging of [(11)C]-PBR28 PET, MR diffusion and magnetic resonance spectroscopy (1)H-MRS in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage Clin.* 2018;20:357-64.
163. Ilieva H, Vullaganti M, Kwan J. Advances in molecular pathology, diagnosis, and treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *BMJ.* 2023;383:e075037.
164. Farrero E, Antón A, Egea CJ, Almaraz MJ, et al. Normativa sobre el manejo de las complicaciones respiratorias de los pacientes con enfermedad neuromuscular. *Archivos de Bronconeumología.* 2013;49:306-13.
165. Lechtzin N, Wiener CM, Shade DM, Clawson L, et al. Spirometry in the supine position improves the detection of diaphragmatic weakness in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest.* 2002;121:436-42.
166. Czaplinski A, Yen AA, Appel SH. Amyotrophic lateral sclerosis: early predictors of prolonged survival. *J Neurol.* 2006;253:1428-36.

167. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2009;73:1218-26.
168. Morgan RK, McNally S, Alexander M, Conroy R, et al. Use of sniff nasal-inspiratory force to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:269-74.
169. Morelot-Panzini C, Bruneteau G, Gonzalez-Bermejo J. NIV in amyotrophic lateral sclerosis: The 'when' and 'how' of the matter. *Respirology*. 2019;24:521-30.
170. Fantini R, Tonelli R, Castaniere I, Tabbi L, et al. Serial ultrasound assessment of diaphragmatic function and clinical outcome in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Pulm Med*. 2019;19:160.
171. Manera U, Torrieri MC, Moglia C, Viglione M, et al. The role of arterial blood gas analysis (ABG) in amyotrophic lateral sclerosis respiratory monitoring. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91:999-1000.
172. Boentert M, Glatz C, Helmle C, Okegwo A, et al. Prevalence of sleep apnoea and capnographic detection of nocturnal hypoventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:418-24.
173. Santos C, Braghiroli A, Mazzini L, Pratesi R, et al. Sleep-related breathing disorders in amyotrophic lateral sclerosis. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2003;59:160-5.
174. Arnulf I, Similowski T, Salachas F, Garma L, et al. Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:849-56.
175. Quaranta VN, Carratù P, Damiani MF, Dragonieri S, et al. The prognostic role of obstructive sleep apnea at the onset of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Dis*. 2017;17:14-21.
176. Martínez-Llorens J, Balañá Corberó A. Amyotrophic lateral sclerosis: the assessment of inspiratory muscle failure. *Arch Bronconeumol*. 2019;55:345-6.
177. Quigg KH, Wilson MW, Choi PJ. Transcutaneous CO(2) monitoring as indication for inpatient non-invasive ventilation initiation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2022;65:444-7.
178. Sancho J, Servera E, Díaz J, Marín J. Comparison of peak cough flows measured by pneumotachograph and a portable peak flow meter. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004;83:608-12.

179. Sancho J, Servera E, Díaz J, Marín J. Predictors of ineffective cough during a chest infection in patients with stable amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:1266-71.
180. Tilanus TBM, Groothuis JT, TenBroek-Pastoor JMC, Feuth TB, et al. The predictive value of respiratory function tests for non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Respir Res.* 2017;18:144.
181. Abrahams S, Newton J, Niven E, Foley J, et al. Screening for cognition and behaviour changes in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2014;15:9-14.
182. Mora JS, Salas T, Fernández MC, Rodríguez-Castillo V, et al. Spanish adaptation of the edinburgh cognitive and behavioral amyotrophic lateral sclerosis screen (ECAS). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2018;19:74-9.
183. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology.* 1998;51:1546-54.
184. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain.* 2011;134:2456-77.
185. Campos TS, Rodríguez-Santos F, Esteban J, Vázquez PC, et al. Spanish adaptation of the revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-R). *Amyotroph Lateral Scler.* 2010;11:475-7.
186. Fournier CN, Bedlack R, Quinn C, Russell J, et al. Development and validation of the Rasch-Built Overall Amyotrophic Lateral Sclerosis Disability Scale (ROADS). *JAMA Neurol.* 2020;77:480-8.
187. Roche JC, Rojas-Garcia R, Scott KM, Scotton W, et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain.* 2012;135:847-52.
188. Chiò A, Hammond ER, Mora G, Bonito V, et al. Development and evaluation of a clinical staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:38-44.
189. Fang T, Al Khleifat A, Stahl DR, Lazo La Torre C, et al. Comparison of the King's and MiToS staging systems for ALS. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2017;18:227-32.
190. van Rheenen W, van Blitterswijk M, Huisman MH, Vlam L, et al. Hexanucleotide repeat expansions in C9ORF72 in the spectrum of motor neuron diseases. *Neurology.* 2012;79:878-82.
191. Pirola A, De Mattia E, Lizio A, Sannicolò G, et al. The prognostic value of spirometric tests in Amyotrophic Lateral Sclerosis patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019;184:105456.

192. Andrews JA, Jackson CE, Heiman-Patterson TD, Bettica P, et al. Real-world evidence of riluzole effectiveness in treating amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2020;21:509-18.
193. Shefner J, Heiman-Patterson T, Piroo EP, Wiedau-Pazos M, et al. Long-term edaravone efficacy in amyotrophic lateral sclerosis: Post-hoc analyses of Study 19 (MCI186-19). *Muscle Nerve.* 2020;61:218-21.
194. Abe K, Aoki M, Tsuji S, Itoyama Y, et al. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017;16:505-12.
195. Nourelden AZ, Kamal I, Hagrass AI, Tawfik AG, et al. Safety and efficacy of edaravone in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2023;44:3429-42.
196. Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, Berry JD, et al. Trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol for amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med.* 2020;383:919-30.
197. Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, Shaw PJ, et al. Trial of antisense oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med.* 2022;387:1099-110.
198. Shneider NA, Harms MB, Korobeynikov VA, Rifai OM, et al. Antisense oligonucleotide jacifusen for FUS-ALS: an investigator-initiated, multicentre, open-label case series. *Lancet.* 2025;405:2075-2086.
199. Tzeplaeff L, Wilfling S, Requardt MV, Herdick M. Current state and future directions in the therapy of ALS. *Cells.* 2023;12:1523.
200. Firstenfeld AJ, Listorti J, Jalaff N, Loaiza Orozco CP, et al. Add-on treatment with Cerebrolysin improves clinical symptoms in patients with ALS: results from a prospective, single-center, placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study. *J Med Life.* 2023;16:1750-5.
201. Lee I, Kazamel M, McPherson T, McAdam J, et al. Fat mass loss correlates with faster disease progression in amyotrophic lateral sclerosis patients: Exploring the utility of dual-energy x-ray absorptiometry in a prospective study. *PLoS One.* 2021;16:e0251087.
202. Paganoni S, Deng J, Jaffa M, Cudkowicz ME, et al. Body mass index, not dyslipidemia, is an independent predictor of survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2011;44:20-4.
203. Burgos R, Bretón I, Cereda E, Desport JC, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr.* 2018;37:354-96.
204. Hesters A, Amador MDM, Debs R, Le Forestier N, et al. Predictive factors for prognosis after gastrostomy placement in routine non-invasive ventilation users ALS patients. *Sci Rep.* 2020;10:15117.

205. Ackrivo J, Hsu JY, Hansen-Flaschen J, Elman L, et al. Noninvasive Ventilation Use Is Associated with Better Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18:486-94.
206. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng42>.
207. Sarasate M, González N, Córdoba-Izquierdo A, Prats E, et al. Impact of early non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: a multicenter randomized controlled trial. *J Neuromuscul Dis.* 2023;10:627-37.
208. Réginault T, Wibart P, Mathis S, Le Masson G, et al. Factors associated with survival after early at-home NIV initiation in ALS patients. *J Neurol.* 2024;271:5590-7.
209. Sancho J, Servera E, Morelot-Panzini C, Salachas F, et al. Non-invasive ventilation effectiveness and the effect of ventilatory mode on survival in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2014;15:55-61.
210. Georges M, Attali V, Golmard JL, Morélot-Panzini C, et al. Reduced survival in patients with ALS with upper airway obstructive events on non-invasive ventilation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87:1045-50.
211. Atkeson AD, RoyChoudhury A, Harrington-Moroney G, Shah B, et al. Patient-ventilator asynchrony with nocturnal noninvasive ventilation in ALS. *Neurology.* 2011;77:549-55.
212. Vicente-Campos D, Sanchez-Jorge S, Chicharro JL, Becerro-de Bengoa-Vallejo R, et al. POWERbreathe(®) inspiratory muscle training in amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Med.* 2022;11:6655.
213. Plowman EK, Gray LT, Chapin J, Anderson A, et al. Respiratory strength training in amyotrophic lateral sclerosis: a double-blind, randomized, multicenter, sham-controlled trial. *Neurology.* 2023;100:e1634-e42.
214. Andersen T, Sandnes A, Brekka AK, Hilland M, et al. Laryngeal response patterns influence the efficacy of mechanical assisted cough in amyotrophic lateral sclerosis. *Thorax.* 2017;72:221-9.
215. Li Z, Kang H. Efficacy of non-pharmacological interventions for individuals with amyotrophic lateral sclerosis: systematic review and network meta-analysis of randomized control trials. *Sci Rep.* 2024;14:11365.
216. Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, et al. An outcome study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis--a population-based study in Ireland, 1996-2000. *J Neurol.* 2003;250:473-9.
217. Paipa AJ, Povedano M, Barcelo A, Domínguez R, et al. Survival benefit of multidisciplinary care in amyotrophic lateral sclerosis in Spain: association with noninvasive mechanical ventilation. *J Multidiscip Healthc.* 2019;12:465-70.

218. Gaig C, Iranzo A. Sleep-disordered breathing in neurodegenerative diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012;12:205-17.
219. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-83.
220. Pinto S, Turkman A, Pinto A, Swash M, et al. Predicting respiratory insufficiency in amyotrophic lateral sclerosis: the role of phrenic nerve studies. *Clin Neurophysiol.* 2009;120:941-6.
221. Stanojevic S, Kaminsky DA, Miller MR, Thompson B, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. *Eur Respir J.* 2022;60: 2101499.
222. Mediano O, González Mangado N, Montserrat JM, Alonso-Álvarez ML, et al. Documento internacional de consenso sobre apnea obstructiva del sueño. *Archivos de Bronconeumología.* 2022;58:52-68.
223. Hardiman O, Al-Chalabi A, Chio A, Corr EM, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17071.
224. Aiello EN, Pain D, Radici A, Aktipi KM, et al. Cognition and motor phenotypes in ALS: a retrospective study. *Neurol Sci.* 2022;43:5397-402.
225. Castro-Rodríguez E, Azagra R, Gómez-Batiste X, Povedano M. La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) desde la Atención Primaria. *Epidemiología y características clínico-asistenciales. Atención Primaria.* 2021;53:102158.
226. Pradas J, Puig T, Rojas-García R, Viguera ML, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Catalonia: a population based study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration.* 2013;14:278-83.
227. Byrne S, Bede P, Elamin M, Kenna K, et al. Proposed criteria for familial amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler.* 2011;12:157-9.
228. Falcão de Campos C, Gromicho M, Uysal H, Grosskreutz J, et al. Trends in the diagnostic delay and pathway for amyotrophic lateral sclerosis patients across different countries. *Front Neurol.* 2022;13:1064619.
229. Gwathmey KG, Corcia P, McDermott CJ, Genge A, et al. Diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol.* 2023;30:2595-601.
230. Lynch K. Pathogenesis and presentation of ALS: examining reasons for delayed diagnosis and identifying opportunities for improvement. *Am J Manag Care.* 2023;29:S104-S111.
231. Su WM, Cheng YF, Jiang Z, Duan QQ, et al. Predictors of survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A large meta-analysis. *EBioMedicine.* 2021;74:103732.

232. Congiu P, Mariani S, Milioli G, Parrino L, et al. Sleep cardiac dysautonomia and EEG oscillations in amyotrophic lateral sclerosis. *Sleep*. 2019;42:zsz164.
233. Berger K, Rapoport D, Ayappa I, Goldring R. Pathophysiology of hypoventilation during sleep. *Sleep Medicine Clinics*. 2014;9:289-300.
234. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017;34:70-81.
235. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, et al. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. *J Clin Sleep Med*. 2019;15:301-34.
236. Lyall RA, Donaldson N, Polkey MI, Leigh PN, et al. Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2001;124:2000-13.
237. Kimura K, Tachibana N, Kimura J, Shibasaki H. Sleep-disordered breathing at an early stage of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 1999;164:37-43.
238. Prell T, Ringer TM, Wullenkord K, Garrison P, et al. Assessment of pulmonary function in amyotrophic lateral sclerosis: when can polygraphy help evaluate the need for non-invasive ventilation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:1022-6.
239. Silva F, Silva J, Salgueira S, Mendes A, et al. Sleep disturbances in amyotrophic lateral sclerosis and prognostic impact - a retrospective study. *Life (Basel)*. 2024;14:1284.
240. Engel M, Glatz C, Helmle C, Young P, et al. Respiratory parameters on diagnostic sleep studies predict survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2021;268:4321-31.
241. Ferguson KA, Strong MJ, Ahmad D, George CF. Sleep-disordered breathing in amyotrophic lateral sclerosis. *Chest*. 1996;110:664-9.
242. Puligheddu M, Congiu P, Aricò D, Rundo F, et al. Isolated rapid eye movement sleep without atonia in amyotrophic lateral sclerosis. *Sleep Med*. 2016;26:16-22.
243. Lo Coco D, Puligheddu M, Mattaliano P, Congiu P, et al. REM sleep behavior disorder and periodic leg movements during sleep in ALS. *Acta Neurol Scand*. 2017;135:219-24.
244. Ognà A, Nardi J, Prigent H, Quera Salva MA, et al. Prognostic value of initial assessment of residual hypoventilation using nocturnal capnography in mechanically ventilated neuromuscular patients: a 5-year follow-up study. *Front Med (Lausanne)*. 2016;3:40.
245. Czaplinski A, Yen AA, Appel SH. Forced vital capacity (FVC) as an indicator of survival and disease progression in an ALS clinic population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:390-2.

246. Simonds AK. Recent advances in respiratory care for neuromuscular disease. *Chest*. 2006;130:1879-86.
247. Chiò A, Mora G, Leone M, Mazzini L, et al. Early symptom progression rate is related to ALS outcome: a prospective population-based study. *Neurology*. 2002;59:99-103.
248. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, et al. Analysis of survival and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:33-7.
249. Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, et al. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996-2000. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1258-61.
250. Hutchinson M, Galvin R, Sweeney B, Lynch T, et al. Effect of a multidisciplinary clinic on survival in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1208-9.
251. Ng L, Khan F, Mathers S. Multidisciplinary care for adults with amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD007425.
252. Rodríguez de Rivera FJ, Oreja Guevara C, Sanz Gallego I, San José Valiente B, et al. Evolución de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica atendidos en una unidad multidisciplinar. *Neurología*. 2011;26:455-60.
253. Hobin F, De Vocht J, Lamaire N, Beyens H, et al. Specialized multidisciplinary care improves ALS survival in Belgium: a population-based retrospective study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2024;25:282-9.
254. de Almeida FEO, do Carmo Santana AK, de Carvalho FO. Multidisciplinary care in Amyotrophic Lateral Sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2021;42:911-23.
255. Jiménez García I, Sala Moya N, Riera Munt M, Herrera Rodríguez MV, et al. La opinión del paciente cuenta: experiencia en la atención nutricional en un equipo multidisciplinar de ELA. *Nutrición Hospitalaria*. 2015;31:56-66.
256. Mandrioli J, Faglioni P, Nichelli P, Sola P. Amyotrophic lateral sclerosis: prognostic indicators of survival. *Amyotroph Lateral Scler*. 2006;7:211-20.
257. Nona RJ, Xu Z, Robinson GA, Henderson RD, et al. Age of onset and length of survival of queensland patients with amyotrophic lateral sclerosis: details of subjects with early onset and subjects with long survival. *Neurodegener Dis*. 2022;22:104-21.
258. Preux PM, Couratier P, Boutros-Toni F, Salle JY, et al. Survival prediction in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Age and clinical form at onset are independent risk factors. *Neuroepidemiology*. 1996;15:153-60.
259. Pupillo E, Messina P, Logroscino G, Beghi E. Long-term survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Ann Neurol*. 2014;75:287-97.

260. Gil J, Funalot B, Verschueren A, Danel-Brunaud V, et al. Causes of death amongst French patients with amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Eur J Neurol.* 2008;15:1245-51.
261. Spataro R, Lo Re M, Piccoli T, Piccoli F, et al. Causes and place of death in italian patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2010;122:217-23.
262. Larson TC, Goutman SA, Davis B, Bove FJ, et al. Causes of death among United States decedents with ALS: An eye toward delaying mortality. *Ann Clin Transl Neurol.* 2023;10:757-64.
263. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Body mass index and dietary intervention: implications for prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2014;340:5-12.
264. Park Y, Park J, Kim Y, Baek H, et al. Association between nutritional status and disease severity using the amyotrophic lateral sclerosis (ALS) functional rating scale in ALS patients. *Nutrition.* 2015;31:1362-7.
265. Foucher J, Wellander T, Lovik A, Öijerstedt L, et al. Venous bicarbonate as a prognostic biomarker and proposed proxy for vital capacity to be used as an eligibility criterion in amyotrophic lateral sclerosis clinical trials. *Brain Behav.* 2025;15:e70570.
266. Wei Q, Chen X, Zheng Z, Guo X, et al. The predictors of survival in chinese amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2015;16:237-44.
267. Calvo A, Moglia C, Lunetta C, Marinou K, et al. Factors predicting survival in ALS: a multicenter italian study. *J Neurol.* 2017;264:54-63.
268. Chancellor AM, Slattery JM, Fraser H, Swingler RJ, et al. The prognosis of adult-onset motor neuron disease: a prospective study based on the scottish motor neuron disease register. *J Neurol.* 1993;240:339-46.
269. Zamarrón, Sanz C, Ricoy J, Rodríguez-Núñez N, Lourido T, et al. Effectiveness of an in-home healthcare intervention for patients with advanced chronic respiratory disease 2024;63:167-75.
270. Ganesalingam J, Stahl D, Wijesekera L, Galtrey C, et al. Latent cluster analysis of ALS phenotypes identifies prognostically differing groups. *PLoS One.* 2009;4:e7107.
271. Rooney J, Vajda A, Heverin M, Elamin M, et al. Spatial cluster analysis of population amyotrophic lateral sclerosis risk in Ireland. *Neurology.* 2015;84:1537-44.
272. Gülay NÇ, Uysal H, Aliyeva P, Bilge U. Data mining analysis of demographic and clinical factors in turkish amyotrophic lateral sclerosis patients. *Neurological Sciences and Neurophysiology.* 2021;38:111-119.

273. Norris F, Shepherd R, Denys E, U K, et al. Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. *J Neurol Sci.* 1993;118:48-55.
274. Magnus T, Beck M, Giess R, Puls I, et al. Disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: predictors of survival. *Muscle Nerve.* 2002;25:709-14.

CAPÍTULO 8

Anexos

8.1.ANEXO 1. Definición de las formas clínicas de la ELA.

Forma espinal

Afectación de primera y segunda neurona motora de forma parcheada en las cuatro extremidades.

Forma bulbar

Disartria, disfagia, atrofia y fasciculaciones linguales.

Atrofia muscular progresiva (AMP)

Signos de MTI de predominio proximal y asimétricos en las cuatro extremidades.

Esclerosis lateral primaria

Signos de MTS simétricos, lentamente progresivos y con frecuencia se inician en las piernas y se propagan de manera ascendente. El diagnóstico requiere que no aparezcan signos de MTI durante más de 4 años de evolución, ya que la ELA puede debutar con signos de MTS y aparecer después los signos de MTI.

Forma Hemipléjica de Mills

Signos de MTS en un hemicuerpo con signos de MTI leves. Forma rara, presente en un 1 % de los casos.

Forma Pseudopolineurítica

Signos de MTI en la región distal de las extremidades inferiores de forma asimétrica, como la imposibilidad para extender el primer dedo o pie caído. No hay reflejo del tendón de Aquiles. Plantea dificultades diagnósticas con cuadros más frecuentes como radiculopatía L5 o parálisis de nervio peroneo.

Flail arm

Signos de MTI en extremidades superiores. Signos leves de MTS en extremidades inferiores.

Flail leg

Signos de MTI en extremidades inferiores, de forma asimétrica y distal.

8.2.ANEXO 2. Aprobación del comité ético.



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN (CEI)

La Secretaria del CEI territorial de Santiago-Lugo

CERTIFICA

Que en la reunión celebrada 20 de noviembre de 2024 ha sido evaluada la propuesta del promotor referida al estudio:

Código promotor: LVC – 005

Título: Afectación respiratoria en la esclerosis lateral ~~amiotrófica~~

Versión: Versión Primera, 07/11/2024

Registro CEI: 2024/414

Promotor: Luis Valdés Cuadrado

Investigador Principal: Vanessa ~~Riveiro~~ Blanco

Que este Comité vista la solicitud, ha realizado la evaluación del estudio de investigación y ha valorado las respuestas del promotor a las aclaraciones solicitadas (si las hubiera), de acuerdo con lo previsto en el Decreto 63/2013 por el que se regulan los Comités de ética de la investigación en Galicia y considera que:

- 1 El procedimiento para obtener el consentimiento informado, si lo hubiera, (incluyendo las hojas de información y consentimientos informados mencionados en el encabezamiento), y el plan de reclutamiento de sujetos previsto son adecuados y cumplen con los requisitos para la obtención del consentimiento informado previstos en la legislación vigente.
- 2 El procedimiento previsto para el manejo de datos personales es adecuado.
- 3 El uso futuro de las muestras biológicas obtenidas durante el estudio, si las hubiera, se adecua a lo previsto en el Real Decreto 1716/2011.

Que este Comité decidió emitir **DICTAMEN FAVORABLE** y que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación para que la decisión del citado CEI sea válida.

Que el Comité tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del mismo es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés, se ausentará durante la evaluación.

NOTA: Se le recuerda que en el caso de que en este estudio se recluten pacientes, el equipo investigador debe tener disponible el Documento de Consentimiento Informado (Hojas de Información y Hojas de Firma) tanto en *galego*, como en castellano en el momento de comenzar el reclutamiento.

Documento asinado dixitalmente por:
Ana Estany Gestal (16/12/2024 13:15 CET)
<https://sede.xunta.gal/cve?icve=SAOC-7044df2-9c12-4c94-9107-a23c0bb08a55>



Comité Territorial de Santiago y Lugo
XERENCIA DO SERVIZO GALEGO DE SAÚDE
Complejo Administrativo de San Lázaro
15781 Santiago de Compostela
T. 881 546425
ceic@sergas.gal
<https://acis.sergas.es/cartafol/Redes-de-Comites-de-Etica-da-Investigacion>



8.3.ANEXO 3. Permiso para la reproducción de la figura 2.



Permissions Helpdesk <permissionshelpdesk@elsevier.com>

lun 09/12/2024, 11:03

Riveiro Blanco, Vanessa ✕

📧 Responder a todos | ▼

How was our service today? 👍 🗨️

Dear Vanessa Riveiro,

Thank you for contacting us.

This article is available under the terms of the [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](#).

You may copy and distribute the article, create extracts, abstracts and new works from the article, alter and revise the article, text or data mine the article and otherwise reuse the article commercially (including reuse and/or resale of the article) without permission from Elsevier. You must give appropriate credit to the original work, together with a link to the formal publication through the relevant DOI and a link to the Creative Commons user license above. You must indicate if any changes are made but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use of the work.

Permission is not required for this type of reuse.

Kind regards,

Thomas Rexson Yesudoss

Copyrights Specialist

ELSEVIER | HCM - Health Content Management

Visit [Elsevier Permissions](#)

From: Vanessa Riveiro

Date: Sunday, December 08, 2024 04:20 PM GMT

I am doing a review on the pathophysiology of ALS and I have found a figure that fits my review perfectly. For this reason, I am writing you to request permission to reproduce figure 1 of the article: "TDP-43 Proteinopathy and ALS: Insights into Disease Mechanisms and Therapeutic Targets". Neurotherapeutics 2015;12:352-363.

8.4.ANEXO 4. Introducción de los datos de nuestro estudio en WEKA.

@relation ELA

@attribute 'EDAD' numeric **Variable (V): edad**

@attribute 'sex' { varon, mujer} **Sexo**

@attribute 'EXITUS' { Exitus_si, Exitus_no} **Fallecimiento**

@attribute 'Tiemp_In_Sintom_Mort' numeric **Período de tiempo entre la aparición de los síntomas y el fallecimiento**

@attribute 'Tiemp_Diagn_Mort' numeric **Período de tiempo entre el diagnostico de ELA y el fallecimiento**

@attribute 'Tiemp_Diagn_In_Vent' numeric **Período de tiempo entre el diagnostico de ELA y el inicio de soporte ventilatorio**

@attribute 'Tiemp_In_Sint_Diagn' numeric **Período de tiempo entre la aparición de los síntomas y el diagnostico**

@attribute 'Retraso_6_meses' { Ret_6_si, Ret_6_no} **Retraso diagnóstico de más de 6 meses**

@attribute 'Retraso_1_año' { Ret_1año_si, Ret_1año_no} **Retraso diagnóstico de más de 1 año**

@attribute 'Alter_geneticas' { genetica_no, genetica_si} **Presencia de alteraciones genéticas**

@attribute 'Formas_fenotipicas' { E_ESPINAL, E_BULBAR, OTRAS_FORMAS} **Formas fenotípicas de la ELA**

@attribute 'ELA_bulbar' { E_BULBAR_si, E_BULBAR_no} **ELA bulbar**

@attribute 'VNI' { VNI_si, VNI_no} **Inicio de VNI**

@attribute 'Asist_tos' { Asist_tos_si, Asist_tos_no} **Utilización de asistente de la tos**

@attribute 'Oxig_dom' { Oxig_dom_si, Oxig_dom_no} **Utilización de oxígeno domiciliario**

@attribute 'PEG' { PEG_si, PG_no} **Utilización de PEG**

@attribute 'IMC1' numeric **IMC Primera visita**

@attribute 'ALSBULBAR' numeric **Score de dimensión bulbar del ALS_FR de la primera visita**

@attribute 'ALSRESPIRATORIO' numeric **Score de dimensión respiratoria del ALS_FR de la primera visita**

@attribute 'ALS_FR1' numeric **Score del ALS_FR de la primera visita**

@attribute 'CVF1' numeric **CVF de primera visita**

@attribute 'PIM1' numeric **PIM de primera visita**

@attribute 'PEM1' numeric **PEM de primera visita**

@attribute 'PO2_1' numeric **PO2 de primera visita**

@attribute 'PCO2_1' numeric **PCO2 de primera visita**

@attribute 'PH_1' numeric **pH de primera visita**

@attribute 'Bic1' numeric **Bicarbonato de primera visita**

@attribute 'Bas1' numeric **Exceso de bases de primera visita**

@attribute 'In_neumo' numeric **Ingresos en neumología**

@attribute 'In_otros' numeric **Ingresos en otros servicios**

@attribute 'Ur_neumo' numeric **Urgencias neumológicas**

@attribute 'Ur_otros' numeric **Urgencias oír otras patologías**

@attribute 'IAH' numeric **IAH en primera visita**

@attribute 'AOS5' { AOS5_si, AOS5_no } **IAH mayor de 5 en primera visita**

@attribute 'AOS15' { AOS15_si, AOS15_no } **IAH mayor de 15 en primera visita**

@attribute 'AOS30' { AOS30_si, AOS30_no } **IAH mayor de 30 en primera visita**

@attribute 'EventosDO' numeric **Desaturaciones en la primera visita**

@attribute 'AO' numeric **Apneas obstructivas en primera visita**

@attribute 'HAO' numeric **Hipopneas en primera visita**

@attribute 'AC' numeric **Apneas centrales en primera visita**

@attribute 'SatO2med' numeric **Saturación media en oxígeno en primera visita**

@attribute 'SatO2min' numeric **Saturación mínima de oxígeno en primera visita**

@attribute 'CT90' numeric **Porcentaje de registro con saturaciones por debajo del 90% en primera visita**

@attribute 'Hipovent' { Hipovent_si, Hipovent_no } **CT90 mayor del 30% del registro**

@attribute 'CT80' numeric **Porcentaje de registro con saturaciones por debajo del 80% en primera visita**

data

80,varon,Exitus_si,2851.00,2121.00,2167.00,730.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PEG_si,26,6,5,25,43.00,86.7,43.60,7.44,29,4,2,7,0,1

75,mujer,Exitus_si,1213.00,483.00,157.00,730.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_si,PG_no,31,8,12,44,89.00,68.2,43.20,7.41,27,2,0,1,1,2,2,8,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,6.6,0.0,2.8,0.0,89.90,76.00,31.10,Hipovent_si,0.10

74,mujer,Exitus_si,1399.00,669.00,730.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_no,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,27,10,12,46,64.00,64.65,78.2,40.90,7.39,24,-1,1,3,1,0,1.8,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,0.9,0.1,1.6,0.0,92.30,87.00,0.20,Hipovent_no,0.00

70,varon,Exitus_si,975.00,270.00,705.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,10,12,38,85.2,34.50,7.44,23,0,0,1,0,0,9.7,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,4.0,9.6,0.1,0.0,90.40,76.00,25.40,Hipovent_no,0.20

87,mujer,Exitus_si,1191.00,626.00,565.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,41,66.6,44.30,7.38,26,1,0,0,1,1,13.3,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,0.6,1.9,10.8,0.6,89.60,86.00,41.40,Hipovent_si,0.00

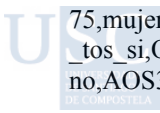
65,varon,Exitus_no,509.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,26,9,12,44,106.00,70,23,0,0,0,4.4,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,12.5,1.6,2.0,0.8,91.00,85.00,8.70,Hipovent_no,0.00

62,varon,Exitus_si,454.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PEG_si,5,12,41,83.7,43.30,7.41,27,2,1,0,0,3,40.0,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_si,26.3,21.0,18.8,0.2,92.80,75.00,5.90,Hipovent_no,0.30

76,mujer,Exitus_si,737.00,305.00,323.00,432.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,9,6,34,66.1,57.10,7.34,30,3,1,0,0,0

73,varon,Exitus_si,732.00,312.00,225.00,420.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_si,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,29,7,12,43,29.00,4,7,76.7,38.00,7.40,23,-1,0,3,1,2,8.8,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,2.9,0.2,8.6,0.0,93.00,90.00,0.00,Hipovent_no,0.00

75,mujer,Exitus_no,406.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,19,7,12,43,73.00,50,44,87.2,45.20,7.42,28,3,0,1,0,2,7.8,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,0.2,2.0,5.8,0.0,93.00,90.00,0.00,Hipovent_no,0.00



82,mujer,Exitus_no,366.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,27,74.00,0,0,0,2,9.4,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,0,0,12.0,94.60,71.00,3.00,Hipovent_no,1.00

84,mujer,Exitus_no,366.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,7,12,34,0,0,0,1

83,varon,Exitus_si,1231.00,866.00,365.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,32,42,86.00,79.9,37.20,7.43,24,0,2,1,1,1,26.2,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,10.3,8.3,9.6,6.1,86.60,79.00,92.60,Hipovent_si,0.20

70,varon,Exitus_si,1156.00,791.00,582.00,365.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,23,45,99.00,81.0,51.40,7.35,28,2,1,1,0,4,3.9,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,5.3,2.4,1.0,0.4,93.00,87.00,1.80,Hipovent_no,0.00

81,varon,Exitus_si,365.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,73.9,51.10,7.42,32,7,0,0,0,19.8,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,9.5,19.4,0.4,0.0,89.20,70.00,36.60,Hipovent_si,3.20

62,mujer,Exitus_si,671.00,671.00,365.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,7,11,38,13,73,75.1,43.70,7.41,27,2,1,3,0,3,1.6,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,6.8,0.1,1.3,0.2,88.00,65.00,67.60,Hipovent_si

55,varon,Exitus_si,1269.00,904.00,344.00,365.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,28,12,5,32,71.00,34,51,84.9,37.60,7.41,24,-1,0,2,0,2

72,mujer,Exitus_si,964.00,599.00,365.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_no,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,25,8,12,43,122.00,86.3,41.70,7.45,29,4,0,0,0,4,0.8,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,1.3,0.0,0.8,0.0,92.80,90.00,0.00,Hipovent_no,0.00

77,varon,Exitus_si,624.00,259.00,62.00,365.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,10,12,43,64.1,60.00,7.43,39,12,1,1,0,0,18.0,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,3.6,17.3,0.7,0.0,91.00,73.00,21.50,Hipovent_no

72,varon,Exitus_si,770.00,408.00,408.00,362.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PEG_si,1,3,13,77.5,58.90,7.34,31,3,1,1,0,1

81,varon,Exitus_si,1807.00,1457.00,1273.00,350.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,25,27,106.00,90.0,39.00,7.39,23,-3,0,1,0,8,12.2,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,6.4,10.7,1.4,0.0,91.00,83.00,18.40,Hipovent_no,0.00

84,varon,Exitus_no,420.00,80.00,350.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,27,8,12,44,93.00,99,105,0,0,0,2,17.0,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,18.0,18.0,3.0,0.0,91.00,80.00,14.70,Hipovent_no,0.00

76,varon,Exitus_si,1143.00,801.00,111.00,342.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_si,PG_no,30,9,12,45,108.00,19,32,87.2,43.80,7.40,27,2,1,1,0,6,25.7,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,19.4,24.7,0.9,0.0,92.10,73.00,8.00,Hipovent_no,0.20

70,mujer,Exitus_si,2774.00,2467.00,2001.00,307.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_si,PG_no,22,44,99.00,87.8,36.50,7.42,24,-1,1,5,1,0,8.3,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,1.5,1.0,7.2,0.0,91.80,85.00,3.80,Hipovent_no,0.00

71,varon,Exitus_si,296.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,33,37,76.00,2,2,5,0,7.4,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,2.1,6.5,0.6,0.3,90.60,77.00,7.40,Hipovent_no,0.00

72,varon,Exitus_si,645.00,353.00,210.00,292.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,27,10,12,46,84.00,27,27,80.6,45.20,7.43,29,4,0,0,0,68.6,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_si,41.9,17.6,50.7,0.2,88.30,75.00,58.50,Hipovent_si,2.00

90,varon,Exitus_no,288.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,0,0,0,3

67,mujer,Exitus_si,847.00,565.00,516.00,282.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,9,11,30,72.0,49.10,7.42,31.5,0,2,0,0,2.5,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,0.9,2.4,0.1,0.0,91.00,63.00,3.60,Hipovent_no

69,varon,Exitus_si,1499.00,1769.00,304.00,270.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,30,11,12,47,101.00,33,24,85.1,35.60,7.40,22,-3,0,1,0,0,2.4,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,1.4,0.5,1.6,0.0,91.00,85.00,10.50,Hipovent_no,0.00

71,varon,Exitus_si,782.00,512.00,416.00,270.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,23,5,12,39,61.00,74.4,37.90,7.41,23,-1,3,2,0,2,0.6,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,0.9,0.2,0.5,0.0,91.10,85.00,4.80,Hipovent_no,0.00

59,varon,Exitus_si,717.00,473.00,244.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,33,44,48.00,74.0,44.40,7.40,27,2,0,2,0,0,1.1,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,1.2,0.4,0.4,0.0,90.00,86.00,23.10,Hipovent_no,0.00

57,mujer,Exitus_si,842.00,600.00,15.00,242.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_si,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,24,10,12,46,86.00,18,32,80.0,46.00,7.40,28,2,0,1,0,0,5.8,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,2.1,3.8,0.7,0.6,92.10,86.00,0.90,Hipovent_no,0.00

68,mujer,Exitus_si,836.00,621.00,225.00,215.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_no,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PEG_si,26,9,12,45,53.00,30,21,86.6,38.50,7.43,25,1,0,2,4,8,16.3,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,8.8,0.0,14.6,1.5,92.90,82.00,8.00,Hipovent_no,0.00

68,mujer,Exitus_si,1162.00,949.00,213.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,8,4,12,1,1,0,1

64,mujer,Exitus_si,988.00,776.00,495.00,212.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,9,10,31,82.8,38.80,7.45,27,3,0,0,2,2,29.7,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,15.0,0.9,26.3,2.5,92.40,84.00,2.50,Hipovent_no,0.00

80,varon,Exitus_si,234.00,23.00,211.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,4,11,22,47.0,67.00,7.47,33,9,1,0,0,1

80,mujer,Exitus_si,680.00,474.00,329.00,206.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,8,11,39,2,4,0,1

78,varon,Exitus_si,344.00,142.00,202.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,29,0,1,0,1,43.4,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_si,34.1,29.9,3.4,2.92.00,87.00,4.70,Hipovent_no,0.00

71,mujer,Exitus_si,473.00,324.00,197.00,149.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,6,11,36,75.3,42.20,7.46,29,5,2,1,1,2

61,varon,Exitus_no,139.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,22,10,12,46,119.00,94,50,0,0,0,0,9.0,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,1.5,3.1,5.9,0.0,95.00,90.00,0.00,Hipovent_no,0.00

68,varon,Exitus_si,285.00,155.00,121.00,130.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_si,PG_no,26,38,89.00,1,0,0,0

83,mujer,Exitus_no,124.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,35,70.0,41.00,7.40,25,0,0,0,1,1,19.0,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,1.0,0.3,0.1,0.0,88.60,77.00,60.40,Hipovent_si,2.00

73,varon,Exitus_si,734.00,612.00,122.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,43,6,8,37,97.00,30,52,60.1,47.40,7.35,26,-1,1,1,0,1,47.9,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_si,4.3,21.2,24.8,1.0,89.70,81.00,48.80,Hipovent_si,0.00

69,mujer,Exitus_no,122.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,33,10,11,44,24.00,47,30,77.6,43.90,7.37,25,0,1,0,2,2,31.1,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_si,10.1,6.0,25.1,0.0,86.90,74.00,98.30,Hipovent_si,0.10

87,mujer,Exitus_si,203.00,82.00,121.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,3,12,19,68.8,36.20,7.46,25,2,0,0,0,0,27.8,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,6.8,26.9,0.9,0.0,91.00,83.00,5.00,Hipovent_no,0.00

74,mujer,Exitus_si,1589.00,1479.00,110.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,27,12,12,43,92.00,11,28,89.3,38.70,7.42,24,0,0,2,0,4,4.0,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,2.1,0.1,3.9,0,0,92.50,86.00,0.60,Hipovent_no,0.00

61,mujer,Exitus_no,107.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_si,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,39,10,12,46,75.00,26,95.2,35.10,7.42,22,-2,1,1,0,2,49.2,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_si,8.8,18.6,30.6,0.0,91.90,76.00,6.10,Hipovent_no,0.50

44,mujer,Exitus_si,950.00,865.00,85.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_si,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_no,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,26,7,10,41,69.00,70.0,41.40,7.41,25,1,2,2,5,4,16.3,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,22.2,1.0,11.5,3.8,91.00,82.00,27.40,Hipovent_no,0.00

65,varon,Exitus_si,515.00,439.00,439.00,76.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_si,PG_no,7,3,23,82.5,46.70,7.41,29,4,1,1,0,1

59,mujer,Exitus_si,477.00,408.00,173.00,69.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PEG_si,23,10,12,42,74.00,43,70,74.8,40.00,7.45,27,3,0,2,0,1,3.9,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,2.3,1.2,2.5,0.3,88.60,79.00,84.80,Hipovent_si,0.00

69,mujer,Exitus_si,918.00,857.00,160.00,61.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,29,10,12,46,96.00,28,20,85.4,36.70,7.42,23,-1,3,3,5,7,1.8,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,0.1,0.4,0.4,0.9,94.10,89.00,0.10,Hipovent_no,0.00

82,mujer,Exitus_si,435.00,405.00,252.00,30.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,5,12,36,102.0,36.90,7.44,24,1,0,3,0,0,38.6,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_si,1.2,37.3,0.4,0.0,95.00,89.00,11.20,Hipovent_no,0.00

67,varon,Exitus_si,418.00,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,32,42,64.00,68.5,48.30,7.41,30,5,1,1,0,1,35.5,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_si,16.7,16.0,27.7,0.0,84.20,65.00,97.70,Hipovent_si,17.90

67,varon,Exitus_si,43.00,genetica_no,E_BULBAR,E_BULBAR_si,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,26,32,96.00,90.6,38.20,7.42,24,0,2,0,6,5,10.1,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,3.3,2.8,4.4,1.0,93.50,87.00,0.00,Hipovent_no,0.00

64,mujer,Exitus_si,5907.00,2251.00,3656.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,30,9,8,39,119.00,18,40,0,3,0,1,9.4,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,11.8,8.6,0.8,0.0,91.20,81.00,11.20,Hipovent_no,0.00

69,varon,Exitus_no,3287.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,29,32,76.00,16,40,72.3,36.70,7.47,26,3,0,0,3,3,10.6,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,7.7,3.4,1.8,4.6,93.00,86.00,0.80,Hipovent_no,0.00

76,mujer,Exitus_si,2024.00,197.00,71.00,1827.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_si,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,12,12,28,75.2,45.80,7.43,30,5,3,0,4,1

50,varon,Exitus_si,3776.00,2315.00,1889.00,1461.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_si,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,85,4,38.60,7.43,25,1,2,0,1,2,0.3,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,0.0,0.1,0.2,0.0,94.30,92.00,0.00,Hipovent_no,0.00

79,varon,Exitus_si,1537.00,306.00,1231.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,26,10,10,31,79.00,1,1,0,4,38.7,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_si,21.1,29.1,9.5,0.0,94.50,77.00,6.60,Hipovent_no,0.10

67,varon,Exitus_si,1976.00,865.00,1111.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,30,23,75.00,85.8,44.70,7.42,29,4,0,0,1,2,3.1,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,2.9,1.3,1.8,0.0,93.90,80.00,2.20,Hipovent_no,0.00

80,varon,Exitus_si,1234.00,138.00,170.00,1096.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PEG_si,4,4,11,0,3,0,0

68,varon,Exitus_no,1096.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,29,11,12,47,127.00,72,46,85.7,35.50,7.44,24,0,0,1,0,0,23.9,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,10.6,19.8,3.7,0.0,93.70,88.00,0.40,Hipovent_no,0.00



76,varon,Exitus_si,1494.00,398.00,1096.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,10,12,27,0,1,3,2,5.6,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,0.4,0.7,4.9,0.0,92.70,87.00,0.30,Hipovent_no,0.00

63,varon,Exitus_si,2007.00,963.00,406.00,1044.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_si,PG_no,28,12,12,40,166.00,100,60,73.6,41.10,7.40,25,0,3,2,0,1,15.3,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,1.0,13.3,1.4,0.1,85.10,80.00,100.00,Hipovent_si,0.00

75,mujer,Exitus_no,1000.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,29,12,12,45,120.00,77,109,71.9,34.90,7.41,21,-3,0,1,1,6,11.9,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,4.4,5.8,6.1,0.0,92.50,78.00,2.50,Hipovent_no,0.10

82,mujer,Exitus_no,917.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,31,10,10,36,97.00,20,52,90.7,32.60,7.44,22,-2,0,0,0,1,11.0,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,7.7,0.6,10.1,0.3,92.60,86.00,5.80,Hipovent_no,0.00

68,varon,Exitus_si,1358.00,447.00,911.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,29,10,12,45,122.00,18,47,0,0,0,0,1.1,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,1.6,0.0,1.1,0.0,92.40,87.00,14.40,Hipovent_no,0.00

67,mujer,Exitus_si,910.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_si,PG_no,27,11,12,38,134.00,2,3,1,2

61,mujer,Exitus_si,1254.00,446.00,45.00,808.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,29,10,12,26,51.00,13,37,84.2,42.30,7.43,27,3,0,0,0,1,1.4,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,3.4,0.3,1.1,0.0,89.50,86.00,54.40,Hipovent_si,0.00

71,varon,Exitus_si,1120.00,330.00,790.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,11,12,38,3,2

56,mujer,Exitus_no,742.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,31,11,11,0,0,0,0

79,mujer,Exitus_si,1592.00,861.00,731.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,27,12,12,34,66.00,68.9,48.70,7.41,30,5,0,3,0,0,0.1,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,0.2,0.0,0.1,0.0,93.30,90.00,0.00,Hipovent_no,0.00

61,mujer,Exitus_no,730.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,0,0,0,0

58,varon,Exitus_si,1742.00,1128.00,614.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,31,47,101.00,93.1,43.00,7.39,25,0,0,2,0,2,9.8,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,11.5,6.0,3.2,0.3,94.00,81.00,5.00,Hipovent_no,0.00

60,varon,Exitus_no,594.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,43,100.00,105,67,0,0,0,0,25.2,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,20.0,14.2,11.0,0.0,94.00,73.00,4.60,Hipovent_no

76,varon,Exitus_no,588.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,29,12,12,44,133.00,30,34,64.7,34.30,7.43,22,-2,0,0,0,1,56.3,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_si,30.2,9.0,47.3,0.0,89.50,82.00,54.70,Hipovent_si,0.00

59,varon,Exitus_si,536.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PEG_si,25,12,11,38,61.00,37,23,79.3,42.40,7.42,27,2,0,0,0,1,10.9,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,8.5,6.9,4.1,0.0,91.80,82.00,3.20,Hipovent_no,0.00

47,varon,Exitus_no,447.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,25,12,12,44,100.00,57,49,89.6,37.50,7.44,25,1,1,0,0,2,4.6,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,0.8,0.2,4.5,0.0,93.10,90.00,0.00,Hipovent_no,0.00

72,varon,Exitus_si,699.00,259.00,164.00,440.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,20,9,9,32,36.00,16,19,70.9,48.50,7.41,30,4,0,1,0,2,10.7,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,5.7,8.0,2.6,0.0,85.00,68.00,99.80,Hipovent_si,2.10

66,varon,Exitus_si,948.00,531.00,417.00,Ret_6_si,Ret_lañno_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,26,12,12,41,86.00,13,26,76.4,41.40,7.43,27,3,2,0,0,3,9.3,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,4.0,8.3,0.9,0.0,92.00,87.00,1.00,Hipovent_no,0.00

69,varon,Exitus_si,1051.00,640.00,614.00,411.00,Ret_6_si,Ret_lañno_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,23,12,12,42,77.00,29,19,93.2,51.20,7.39,30,4,0,1,0,0,16.0,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,4.3,2.0,14.0,0.0,92.40,78.00,3.20,Hipovent_no,0.00

67,varon,Exitus_si,868.00,459.00,409.00,Ret_6_si,Ret_lañno_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,15,10,12,28,51.00,18,15,1,0,1,0,12.5,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,11.8,10.6,1.9,0.0,91.40,70.00,16.60,Hipovent_no,1.30

67,varon,Exitus_si,431.00,37.00,269.00,394.00,Ret_6_si,Ret_lañno_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_si,PG_no,26,25,52.00,74.3,48.70,7.42,31,5,0,0,3,0,0.8,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,10.9,0.1,0.7,0.0,94.00,81.00,11.90,Hipovent_no,0.00

63,varon,Exitus_si,1147.00,758.00,687.00,389.00,Ret_6_si,Ret_lañno_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,28,34,85.00,81.8,41.80,7.42,26,2,1,1,2,2,5.4,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,3.4,3.4,1.3,0.4,91.00,81.00,16.50,Hipovent_no,0.00

69,varon,Exitus_si,385.00,Ret_6_si,Ret_lañno_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PEG_si,11,9,35,73.1,47.10,7.41,29,4,1,1,0,0

83,varon,Exitus_si,1677.00,1293.00,810.00,384.00,Ret_6_si,Ret_lañno_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,25,42,111.00,23,40,82.2,34.10,7.42,22,-2,2,2,1,2,58.2,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_si,38.6,52.1,6.0,0.0,88.10,60.00,64.10,Hipovent_si,2.30

72,varon,Exitus_si,1397.00,1014.00,383.00,Ret_6_si,Ret_lañno_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,27,33,71.00,72.1,43.80,7.40,26,1,0,1,0,1,8.8,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,3.1,3.6,4.8,0.1,91.10,82.00,5.40,Hipovent_no,0.00

65,varon,Exitus_no,381.00,Ret_6_si,Ret_lañno_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,28,12,12,46,134.00,43,31,78.2,37.20,7.43,24,0,0,2,0,6,37.0,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_si,32.7,27.7,9.1,0.2,94.50,80.00,4.00,Hipovent_no,0.00

82,mujer,Exitus_si,429.00,51.00,378.00,Ret_6_si,Ret_lañno_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,11,3,22,0,0,1,0

80,mujer,Exitus_si,1263.00,1263.00,561.00,373.00,Ret_6_si,Ret_lañno_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,26,121.00,98.3,35.20,7.45,24,1,0,0,0,2,4.4,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,9.7,0.4,3.5,0.3,94.00,88.00,0.20,Hipovent_no,0.00

69,mujer,Exitus_si,754.00,386.00,368.00,Ret_6_si,Ret_lañno_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,1,1,0,0

60,mujer,Exitus_si,760.00,394.00,441.00,366.00,Ret_6_si,Ret_lañno_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,37,12,11,35,110.00,74.0,40.20,7.45,27,3,0,1,0,2,10.5,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,8.7,5.5,4.5,0.3,90.60,84.00,22.50,Hipovent_no,0.00

78,mujer,Exitus_si,896.00,530.00,314.00,366.00,Ret_6_si,Ret_lañno_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_si,PG_no,9,12,38,126.7,44.60,7.42,28,3,3,0,0,0,15.2,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,14.0,10.6,4.7,0.0,88.50,78.00,69.50,Hipovent_si,0.20

79,mujer,Exitus_si,864.00,498.00,64.00,366.00,Ret_6_si,Ret_lañno_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_si,PG_no,23,9,11,33,119.00,77.7,42.90,7.43,28,3,0,0,2,1,9.3,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,7.9,6.4,2.4,0.1,91.00,84.00,23.50,Hipovent_no,0.00

77,varon,Exitus_si,687.00,322.00,365.00,Ret_6_si,Ret_lañno_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,0,0,0,0,7.9,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,4.4,2.3,5.6,0.0,87.60,79.00,78.70,Hipovent_si,0.30

53,varon,Exitus_si,365.00,Ret_6_si,Ret_lañno_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_si,PG_no,26,47,97.00,65.5,42.80,7.43,28,3,5,3,3,0,0.5,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,1.6,0.1,0.4,0.0,95.00,92.00,0.00,Hipovent_no,0.00

63,mujer,Exitus_si,1049.00,684.00,365.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,23,12,12,33,23.00,0,1,0,0,0.1,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,0.3,0.0,0.1,0.0,93.00,87.00,0.70,Hipovent_no,0.00

77,mujer,Exitus_si,689.00,324.00,173.00,365.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,20,8,12,27,51.00,21,54,0,0,0,1,7.3,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,8.3,0.5,6.8,0.0,91.90,88.00,0.70,Hipovent_no,0.00

58,mujer,Exitus_no,21.00,365.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PEG_si,31,12,12,34,69.00,23,62,79.8,37.30,7.45,25,1,0,2,1,4,81.1,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_si,66.1,9.1,71.9,0.0,90.10,64.00,33.30,Hipovent_si,1.30

62,mujer,Exitus_no,365.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,47,101.00,127,83,80.6,42.50,7.41,0,0,0,2,20.5,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,11.0,2.2,18.3,0.0,89.40,84.00,49.00,Hipovent_si,0.00

47,varon,Exitus_si,3138.00,2776.00,362.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,28,11,9,25,42.00,50,30,80.6,37.20,7.43,24,0,0,0,1,2,2.3,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,2.6,2.1,0.2,0.0,91.90,85.00,0.70,Hipovent_no,0.00

68,mujer,Exitus_no,348.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,24,12,12,41,93.00,56,63,92.7,43.20,7.42,27,2,0,1,0,9,13.2,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,1.9,1.7,11.0,0.4,94.00,90.00,0.00,Hipovent_no,0.00

79,mujer,Exitus_si,928.00,591.00,588.00,337.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,10,8,30,62.7,49.00,7.41,30,4,0,1,0,3,0.7,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,1.1,0.6,0.0,0.1,92.00,66.00,9.30,Hipovent_no

70,varon,Exitus_si,830.00,540.00,332.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,23,12,11,31,58.00,44,28,0,1,0,3

55,mujer,Exitus_si,1155.00,826.00,21.00,329.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_si,PG_no,28,31,86.00,95.9,32.40,7.45,22,-1,0,0,0,0,2.2,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,1.5,0.9,0.7,0.3,95.00,90.00,0.00,Hipovent_no,0.00

66,varon,Exitus_si,640.00,313.00,217.00,327.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,8,10,28,73.7,41.20,7.43,27,2,0,1,1,0

66,mujer,Exitus_si,905.00,598.00,251.00,307.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_si,PG_no,27,12,12,41,159.00,76.3,55.40,7.42,35,9,3,4,5,1,6.6,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,2.1,1.1,5.5,0.0,88.50,82.00,74.80,Hipovent_si,0.00

61,mujer,Exitus_no,292.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,46,12,11,37,95.00,88,86,0,0,0,0,28.5,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,16.3,7.9,20.6,0.0,91.20,82.00,13.90,Hipovent_no,0.00

70,mujer,Exitus_no,278.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PEG_si,28,9,8,32,91.00,111,99,79.3,32.20,7.46,22,-1,1,0,0,3,13.7,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,11.7,8.7,2.2,1.7,94.00,85.00,1.90,Hipovent_no,0.00

82,varon,Exitus_si,345.00,72.00,5.00,273.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,10,10,36,0,0,1,0

85,varon,Exitus_si,518.00,247.00,195.00,271.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_si,PG_no,31,6,8,21,161.00,54.8,32.90,7.45,24,2,1,0,0,0,7.2,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,9.7,3.3,1.9,1.4,88.00,78.00,67.60,Hipovent_si,0.20

76,mujer,Exitus_si,937.00,630.00,247.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PEG_si,28,10,12,37,55.00,63,97,78.4,35.80,7.44,24,0,3,0,0,2,5.6,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,5.2,1.7,3.8,0.1,90.00,83.00,21.90,Hipovent_no,0.00

76,varon,Exitus_si,763.00,520.00,243.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,29,32,106.00,0,1,0,0,12.8,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,16.2,7.5,5.3,0.0,94.00,82.00,2.60,Hipovent_no,0.00



72,mujer,Exitus_si,1807.00,1564.00,1603.00,243.00,Ret_6_si,Ret_lañ_o_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,25,12,10,39,84.00,29,51,87.3,39.30,7.42,25,0,0,1,0,0,74.0,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_si,44.6,1.1,73.0,0,0,88.60,73.00,58.40,Hipovent_si,1.30

65,varon,Exitus_si,642.00,642.00,236.00,Ret_6_si,Ret_lañ_o_si,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,26,94.00,74.0,42.00,7.41,26,1,0,0,0,0,2.8,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,2.8,1.2,1.3,0,0,94.00,87.00,0.50,Hipovent_no,0.00

53,mujer,Exitus_si,2619.00,2388.00,231.00,Ret_6_si,Ret_lañ_o_no,genetica_si,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PEG_si,24,45,121.00,102.9,37.90,7.41,23,-1,1,3,1,1,2.0,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,1.0,0.9,0.6,0.1,92.10,84.00,1.70,Hipovent_no,0.00

78,varon,Exitus_si,591.00,369.00,222.00,Ret_6_si,Ret_lañ_o_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,24,12,12,35,46.00,57,27,79.9,41.30,7.42,26,2,0,1,0,0,0.9,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,0.7,0.5,0.4,0.0,94.00,90.00,0.00,Hipovent_no,0.00

72,mujer,Exitus_si,1085.00,863.00,694.00,222.00,Ret_6_si,Ret_lañ_o_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,26,12,12,35,128.00,11,54,3,1,0,0,29.4,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,26.2,15.1,3.6,8.2,93.00,77.00,5.30,Hipovent_no

67,mujer,Exitus_no,214.00,Ret_6_si,Ret_lañ_o_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,43,71.0,52.00,7.43,34,9,0,0,0,0,5.0,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,3.6,18.0,16.0,91.00,72.00,13.00,Hipovent_no,1.00

54,varon,Exitus_no,206.00,Ret_6_si,Ret_lañ_o_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,29,12,12,42,127.00,94,106,81.7,37.20,7.42,23,-1,0,0,0,2,21.1,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,12.3,0,0,21.1,0,0,88.80,77.00,75.20,Hipovent_si,0.10

65,varon,Exitus_si,203.00,7.00,196.00,Ret_6_si,Ret_lañ_o_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,12,10,25,0,1,0,2

76,varon,Exitus_si,245.00,55.00,21.00,190.00,Ret_6_si,Ret_lañ_o_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_si,PG_no,25,80.00,60.0,44.70,7.41,27,2,2,0,0,0

45,varon,Exitus_si,1494.00,1308.00,15.00,186.00,Ret_6_si,Ret_lañ_o_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,27,68.00,89.2,36.50,7.43,24,0,0,2,0,1,1.6,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,3.2,0.5,1.0,0.0,93.00,89.00,0.10,Hipovent_no,0.00

53,varon,Exitus_si,651.00,651.00,498.00,183.00,Ret_6_si,Ret_lañ_o_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,13,84.0,51.30,7.38,30,4,5,1,2,1

70,varon,Exitus_si,772.00,591.00,181.00,Ret_6_si,Ret_lañ_o_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,35,39,91.00,71.6,35.70,7.42,23,-1,1,0,1,0,16.6,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,11.4,11.9,2.9,0.5,92.00,78.00,11.50,Hipovent_no

78,varon,Exitus_si,203.00,24.00,179.00,Ret_6_no,Ret_lañ_o_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,12,10,28,0,2,0,0,1.4,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,3.1,1.0,0.4,0.0,92.00,91.00,26.50,Hipovent_no,0.00

50,varon,Exitus_si,1394.00,1237.00,1017.00,157.00,Ret_6_no,Ret_lañ_o_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PEG_si,31,12,12,41,107.00,87,61,72.1,40.80,7.40,25,0,1,0,0,1,27.0,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,13.1,0,0,27.0,0,0,91.70,85.00,7.40,Hipovent_no,0.00

66,mujer,Exitus_si,553.00,398.00,41.00,155.00,Ret_6_no,Ret_lañ_o_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PEG_si,24,17,108.00,3,1,1,0,4.5,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,7.1,1.7,2.9,0.0,92.00,81.00,6.80,Hipovent_no,0.00

69,varon,Exitus_si,450.00,302.00,150.00,Ret_6_no,Ret_lañ_o_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,22,10,10,39,54.00,24,30,77.5,45.10,7.42,29,4,0,0,0,0,37.0,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_si,23.7,34.3,2.7,0,0,91.80,74.00,20.00,Hipovent_no,0.60

36,mujer,Exitus_no,148.00,Ret_6_no,Ret_lañ_o_no,genetica_si,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,27,12,12,39,41.00,28,21,98.7,35.30,7.45,24,0,0,0,1,0,9.4,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,5.8,2.5,6.9,0.0,93.50,87.00,0.10,Hipovent_no,0.00



53,varon,Exitus_no,133.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PEG_si,24,12,12,46,120.00,77,2,90,7,41,50,7,40,25,0,1,0,0,2,9,5,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,4,8,1,4,8,2,0,0,90,10,85,00,19,30,Hipovent_no,0,00

58,varon,Exitus_si,897.00,772.00,125.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,26,11,12,44,110.00,0,1,0,1,6,6,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,2,4,4,7,1,5,0,2,93,80,81,00,5,90,Hipovent_no,0,00

72,mujer,Exitus_no,122.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,29,12,11,34,140.00,0,1,0,0,11,7,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,10,7,5,3,6,4,0,0,92,00,78,00,16,70,Hipovent_no

83,mujer,Exitus_si,424.00,304.00,120.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,1,0,2,1

71,varon,Exitus_si,756.00,638.00,10.00,118.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,22,12,12,44,93.00,79,7,35,80,7,45,25,1,0,3,0,4,5,2,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,1,2,0,1,4,9,0,0,92,20,85,00,1,00,Hipovent_no,0,00

68,varon,Exitus_si,427.00,310.00,71.00,117.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_si,PG_no,12,12,41,2,1,5,0,4,4,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,2,6,0,0,4,4,0,0,90,70,83,00,13,00,Hipovent_no,0,00

75,varon,Exitus_si,272.00,162.00,92.00,110.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,34,10,10,23,75.00,0,1,0,0,17,1,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,20,2,7,6,9,2,0,1,91,00,84,00,22,40,Hipovent_no,0,00

72,mujer,Exitus_si,588.00,497.00,91.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,0,2,0,2

51,varon,Exitus_no,530.00,88.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,29,47,115.00,57,63,103,4,37,50,7,48,27,4,0,1,0,0,6,3,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,0,7,0,0,6,3,0,0,95,30,92,00,0,00,Hipovent_no,0,00

51,mujer,Exitus_no,81.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,24,12,12,43,76,4,34,70,7,42,23,0,0,0,0,2,0,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,4,0,9,0,1,0,94,00,89,00,0,00,Hipovent_no,0,00

71,mujer,Exitus_si,342.00,272.00,70.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,20,39,117.00,0,3,1,3,11,5,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,1,5,1,9,9,3,0,1,93,00,80,00,1,30,Hipovent_no,0,00

73,varon,Exitus_si,625.00,558.00,155.00,67.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_si,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,27,12,11,45,75.00,54,3,53,70,7,36,29,3,3,0,0,0

68,varon,Exitus_si,1261.00,1196.00,387.00,65.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_si,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,31,12,12,46,119.00,70,70,84,0,35,90,7,43,23,-1,0,1,1,2,22,7,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,15,7,16,5,3,6,1,4,95,00,83,00,9,00,Hipovent_no,0,00

80,varon,Exitus_si,2762.00,2700.00,679.00,62.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,16,87.00,77,0,34,00,7,46,24,1,0,2,1,5,14,3,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,3,4,6,8,7,5,0,0,91,80,87,00,5,20,Hipovent_no,0,00

49,varon,Exitus_si,486.00,425.00,61.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,32,82,6,40,80,7,41,25,0,1,0,0,1,3,9,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,0,6,0,0,3,9,0,0,92,90,89,00,0,10,Hipovent_no,0,00

68,mujer,Exitus_si,311.00,250.00,16.00,61.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PEG_si,71,3,38,90,7,47,28,4,0,1,1,0,1,5,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,3,5,0,6,0,9,0,0,91,00,84,00,4,60,Hipovent_no,0,00

64,varon,Exitus_si,475.00,415.00,169.00,60.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,29,3,9,12,121.00,59,100,91,3,37,90,7,41,23,-1,2,2,0,1,11,3,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,0,4,1,8,9,4,0,0,92,70,88,00,0,20,Hipovent_no,0,00



51,varon,Exitus_no,5.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,26,9,12,38,77.00,0,0,0,0,14.0,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,10.4,0.2,13.9,0.0,92.90,84.00,0.90,Hipovent_no,0.00

48,mujer,Exitus_si,8526.00,genetica_si,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,19,116.0,40.00,7.43,27,2,1,1,0,1

83,mujer,Exitus_si,233.00,189.00,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,7,9,23,0,0,0,0

86,varon,Exitus_si,4543.00,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,22,81.0,41.10,7.42,26,2,1,5,3,0,40.4,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_si,24.8,27.6,1.3,2.6,95.00,85.00,0.60,Hipovent_no,0.00

81,mujer,Exitus_si,143.00,143.00,genetica_no,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,8,6,17,0,1,0,0

52,varon,Exitus_si,2983.00,genetica_si,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,99,7,31,90,7.43,21,-3,0,6,1,4

61,varon,Exitus_si,3930.00,genetica_si,E_ESPINAL,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,1,0,0,0

68,varon,Exitus_no,7004.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,25,26,127.00,81.6,34.80,7.41,22,-2,0,3,0,6,38.2,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_si,14.0,36.1,0.5,0.6,96.00,83.00,0.80,Hipovent_no,0.00

62,varon,Exitus_no,3652.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,26,45,137.00,70,58,90.4,34.40,7.39,20,-4,0,2,0,2,8.4,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,2.6,5.6,0.6,1.2,95.00,84.00,0.70,Hipovent_no,0.00

76,varon,Exitus_si,5283.00,1815.00,3468.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,30,25,78.00,0,5,0,8,24.2,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,5.6,18.7,3.3,0.2,95.00,86.00,1.70,Hipovent_no,0.00

84,varon,Exitus_si,6265.00,3343.00,1095.00,2922.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,22,12,12,37,127.00,89,79,78.7,39.50,7.43,26,2,0,3,0,3,17.5,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,7.8,15.0,2.5,0.0,93.30,84.00,1.70,Hipovent_no,0.00

78,varon,Exitus_si,3814.00,2001.00,1813.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_si,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,2,3,1

75,varon,Exitus_no,1798.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,12,12,43,89.9,38.60,7.44,26,2,0,0,0,0

60,varon,Exitus_si,3012.00,1298.00,135.00,1714.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,28,12,12,2,2,1,1

70,varon,Exitus_si,2468.00,1007.00,119.00,1461.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,23,38,51.00,83.1,37.80,7.42,24,0,0,0,0,0,0.1,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,0.8,0.0,0.1,0.0,93.50,65.00,0.50,Hipovent_no,0.00

68,mujer,Exitus_no,1461.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_si,PG_no,35,11,12,40,122.00,40,47,55.5,36.80,7.41,23,-1,0,1,2,2,19.0,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,10.6,7.3,11.6,0.0,87.20,69.00,94.80,Hipovent_si,0.60

50,mujer,Exitus_si,2725.00,1336.00,388.00,1389.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_si,PG_no,26,29,103.00,81.1,52.60,7.33,27,0,0,1,1,0,2.5,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,3.1,0.8,1.5,0.1,95.00,90.00,0.30,Hipovent_no,0.00

73,varon,Exitus_no,1096.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,27,12,12,45,97.00,35,74,78.2,47.50,7.36,26,0,0,2,0,3,19.1,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,11.3,1.4,16.4,1.2,93.80,83.00,2.30,Hipovent_no,0.00

35,mujer,Exitus_no,1095.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,27,12,12,27,73.00,21,39,111.2,29.90,7.48,22,-1,0,1,0,9,1.8,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,1.5,0.5,1.1,0.1,96.50,77.00,0.80,Hipovent_no,0.10

79,mujer,Exitus_si,1080.00,201.00,879.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,12,12,28,0,1,1,4

69,mujer,Exitus_si,1738.00,970.00,768.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,33,11,12,36,139.00,19,64,80.3,34.90,7.43,22,-1,0,3,0,0,9.7,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,4.3,4.3,4.3,0.8,92.50,69.00,1.80,Hipovent_no,0.40

64,varon,Exitus_si,1841.00,1110.00,731.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,22,12,12,44,96.00,48,42,84.5,39.30,7.42,25,1,2,1,4,4,7.8,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,3.3,6.2,1.4,0.0,82.40,82.00,1.30,Hipovent_no,0.00

71,varon,Exitus_no,730.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_si,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,25,30,88.00,83.7,40.00,7.40,24,0,0,5,0,7,11.5,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,10.3,7.6,2.6,0.6,92.00,74.00,3.30,Hipovent_no

58,mujer,Exitus_si,2373.00,1643.00,1474.00,730.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_si,Oxig_dom_si,PG_no,25,23,103.00,57.8,42.70,7.45,29,4,0,7,2,5

56,varon,Exitus_si,730.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,29,12,12,46,155.00,110,60,0,0,0,0,25.1,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,14.8,10.5,14.7,0.0,93.60,73.00,2.70,Hipovent_no,0.10

78,varon,Exitus_no,554.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,PG_no,28,12,12,41,144.00,85.0,38.00,7.44,25,1,0,0,0,0,40.6,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_si,38.4,27.7,12.9,0.0,88.60,78.00,74.60,Hipovent_si,0.00

61,varon,Exitus_si,1245.00,719.00,75.00,526.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_si,PG_no,27,12,11,37,75.00,28,69,65.8,52.70,7.36,29,3,2,1,0,0,8.6,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,3.0,0.6,8.1,0.0,87.80,84.00,84.90,Hipovent_si,0.00

81,mujer,Exitus_si,496.00,21.00,475.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,32,28,124.00,0,0,0,0

60,mujer,Exitus_si,1966.00,1531.00,435.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,0,0,0,0

64,varon,Exitus_si,428.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,12,12,35,0,0,0,0,19.0,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,7.4,5.7,12.1,0.0,94.90,79.00,1.90,Hipovent_no,0.00

60,varon,Exitus_no,394.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,34,101.00,84.2,43.10,7.41,27,2,0,0,1,1,31.9,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_si,17.4,17.6,0.1,10.2,95.50,89.00,0.00,Hipovent_no,0.00

74,varon,Exitus_no,384.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,27,45,108.00,75.2,39.70,7.41,25,0,0,0,0,1,41.1,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_si,37.7,35.9,3.6,0.3,91.00,72.00,19.90,Hipovent_no

44,varon,Exitus_no,366.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,1,0,1,3,

75,mujer,Exitus_si,1679.00,1314.00,193.00,365.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,22,12,12,43,133.00,46,87,71.5,46.20,7.44,31,6,0,0,2,16.8,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,10.9,8.0,8.5,0.0,91.10,81.00,11.80,Hipovent_no,0.00

70,varon,Exitus_si,1313.00,948.00,42.00,365.00,Ret_6_si,Ret_1año_si,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,24,12,12,42,74.00,55,58,80.6,38.60,7.40,24,-1,1,0,0,7,18.9,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,6.1,0.5,18.4,0.0,92.90,88.00,0.30,Hipovent_no,0.00

73,mujer,Exitus_si,965.00,607.00,358.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,23,11,12,41,178.00,0,2,1,2,5.1,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,4.2,0,1,5,0,0,0,92.10,85.00,1.10,Hipovent_no,0,0,0

65,varon,Exitus_si,533.00,181.00,352.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,27,11,10,38,125.00,87.9,34.50,7.43,22,-1,0,2,0,2,58.3,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_si,6.7,32.1,26.2,0,0,93.10,88.00,0.80,Hipovent_no,0,0,0

76,varon,Exitus_si,709.00,373.00,336.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_si,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,0,0,0,0

57,varon,Exitus_si,1464.00,1134.00,330.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,31,12,10,43,54.00,27,31,75.7,53.00,7.38,30,4,1,1,0,0,28.4,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,12.2,0,2,28.2,0,0,81.30,73.00,100.00,Hipovent_si,4,20

60,varon,Exitus_no,258.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,30,12,12,45,100.00,67,75,70.7,39.30,7.44,26,2,0,1,0,4,14.7,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,6,0,11.9,2.7,0,0,90.60,82.00,19.00,Hipovent_no,0,0,0

80,varon,Exitus_si,906.00,663.00,445.00,243.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,28,11,12,35,110.00,50,49,69.3,38.30,7.44,25,1,0,2,0,3,53.7,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_si,33.4,53.2,0.5,0,0,88.50,77.00,67.80,Hipovent_si,0,30

62,varon,Exitus_no,239.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,25,11,12,46,97.00,96,97,0,0,0,15.1,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_no,6,9,7.8,7.4,0,0,90.90,73.00,19.50,Hipovent_no,0,40

54,mujer,Exitus_si,792.00,557.00,360.00,235.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,19,12,11,40,17.00,10,29,75.6,49.30,7.39,29,4,1,0,0,0,2.6,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,4.1,1,0,1.6,0,0,94.00,77.00,1.70,Hipovent_no,0,20

41,varon,Exitus_no,217.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,20,12,12,41,89.0,37.00,7.42,22,0,0,0,0,1

72,varon,Exitus_si,1197.00,995.00,244.00,202.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_no,PG_no,28,35,86.00,88.9,38.20,7.44,25,1,4,0,1,5,1.0,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,3.0,0,0,1.0,0,0,92.00,87.00,0.60,Hipovent_no,0,0,0

63,varon,Exitus_si,193.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,32,12,12,47,97.00,166,179,0,0,0,0,39.2,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_si,17.7,15.0,23.9,0,0,91.80,86.00,6.90,Hipovent_no,0,0,0

64,mujer,Exitus_si,2796.00,2609.00,1847.00,187.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_si,Oxig_dom_si,PG_no,29,121.00,76.4,39.30,7.44,26,2,3,31,1,0

49,mujer,Exitus_si,1238.00,1056.00,182.00,Ret_6_si,Ret_1año_no,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,22,28,110.00,83.7,43.30,7.41,27,2,0,0,1,2,11.8,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,7.6,4.8,6.5,0.1,92.70,86.00,2.10,Hipovent_no,0,0,0

71,varon,Exitus_si,872.00,705.00,167.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,9,9,25,0,1,0,1

68,varon,Exitus_si,919.00,803.00,668.00,116.00,Ret_6_no,Ret_1año_no,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_si,Asist_tos_no,Oxig_dom_si,PG_no,9,5,28,2,1,0,0

61,varon,Exitus_no,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,29,35,55.00,38,36,78.4,35.20,7.39,21,-3,0,2,0,5,33.9,AOS5_si,AOS15_si,AOS30_si,8.1,13.5,19.4,0,0,89.70,84.00,49.30,Hipovent_si,0,0,0

65,varon,Exitus_si,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,27,12,12,47,116.00,67,95,88.4,43.20,7.40,26,1,0,0,0,0,14.3,AOS5_si,AOS15_no,AOS30_no,11.1,4.4,9.9,0,0,92.60,83.00,3.70,Hipovent_no,0,0,0

65,mujer,Exitus_si,944.00,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig_dom_no,PG_no,10,5,16,87.4,59.90,7.33,31,3,3,0,0,1,1.3,AOS5_no,AOS15_no,AOS30_no,1.4,0,0,1.3,0,0,94.40,79.00,0.60,Hipovent_no,0,0,0

74,mujer,Exitus_si,8380.00,genetica_no,OTRAS_FORMAS,E_BULBAR_no,VNI_no,Asist_tos_no,Oxig
_dom_no,PG_no,32,38,108.00,77.0,34.00,7.42,22,-2,2,0,0,4

CAPÍTULO 9

Índice de figuras

Figura 1. Factores de riesgo no genéticos relacionados con la ELA	30
Figura 2. Proteinopatía TDP-43 y su relación con la patogénesis de la ELA	34
Figura 3. Fenotipos de la ELA en función de afectación de la motoneurona superior o inferior	39
Figura 4. Gráfico de líneas que muestra la tendencia del IMC en las cuatro primeras consultas	99
Figura 5. Gráfico de líneas que muestra la tendencia del FVC en las cuatro primeras consultas	100
Figura 6. Gráfico de líneas que muestra la tendencia del cuestionario ALSFRS-R en las cuatro primeras consultas	101
Figura 7. Gráfico de líneas que muestra la tendencia del pO ₂ en las cuatro primeras consultas	102
Figura 8. Gráfico de líneas que muestra la tendencia de la pCO ₂ en las cuatro primeras consultas	103
Figura 9. Gráfico de líneas que muestra la tendencia del pH en las cuatro primeras consultas	104
Figura 10. Gráfico de líneas que muestra la tendencia del HCO ₃ en las cuatro primeras consultas	105
Figura 11. Gráfico de líneas que muestra la tendencia del IAH en las cuatro primeras consultas	106
Figura 12. Gráfico de líneas que muestra la tendencia de la SatO ₂ en las cuatro primeras consultas	107
Figura 13. Gráfico de líneas que muestra la tendencia del CT90 en las cuatro primeras consultas	108
Figura 14. Curva de supervivencia acumulada desde el inicio de los síntomas	109
Figura 15. Curva de supervivencia acumulada desde el diagnóstico	110
Figura 16. Supervivencia de los pacientes con un retraso diagnóstico superior e inferior a 6 meses desde el inicio de síntomas	111
Figura 17. Supervivencia de los pacientes con un retraso diagnóstico superior e inferior a 6 meses desde el diagnóstico de la enfermedad	112
Figura 18. Supervivencia de los pacientes con un retraso diagnóstico superior e inferior a 1 año desde el inicio de síntomas	113
Figura 19. Supervivencia de los pacientes con un retraso diagnóstico superior e inferior a 1 año desde el diagnóstico de la enfermedad	114

Figura 20. Retraso diagnóstico en función de la forma clínica de ELA	115
Figura 21. Supervivencia desde el inicio de los síntomas en función de la forma clínica de ELA	116
Figura 22. Supervivencia desde el diagnóstico en función de la forma clínica de ELA	116
Figura 23. Supervivencia desde el inicio de los síntomas en función del fenotipo (ELA bulbar versus otras formas clínicas)	117
Figura 24. Supervivencia desde el diagnóstico en función de la forma clínica (ELA bulbar versus otras formas clínicas)	118
Figura 25. Supervivencia desde el inicio de los síntomas en función del sexo	119
Figura 26. Supervivencia desde el diagnóstico en función del sexo	119
Figura 27. Supervivencia desde el diagnóstico de la enfermedad en AOS leve	120
Figura 28. Supervivencia desde el diagnóstico de la enfermedad en AOS moderada ...	121
Figura 29. Supervivencia desde el diagnóstico de la enfermedad en AOS grave	121
Figura 30. Supervivencia en función de la desaturación nocturna medida mediante la CT90 en la primera valoración	122
Figura 31. Supervivencia en función de la desaturación nocturna medida mediante la CT90 en la primera segunda valoración	123
Figura 32. Curvas de supervivencia del clúster 1 del modelo 1	132
Figura 33. Curvas de supervivencia del clúster 2 del modelo 1	133
Figura 34. Curvas de supervivencia del clúster 3 del modelo 1	133
Figura 35. Curvas de supervivencia del clúster 4 del modelo 1	134
Figura 36. Curvas de supervivencia del clúster 5 del modelo 1	134
Figura 37. Curvas de supervivencia de lo clúster 1 del modelo 2	135
Figura 38. Curvas de supervivencia de lo clúster 2 del modelo 2	136
Figura 39. Curvas de supervivencia de lo clúster 3 del modelo 2	136
Figura 40. Curvas de supervivencia de lo clúster 4 del modelo 2	137

CAPÍTULO 10

Índice de tablas

Tabla 1. Resumen de los genes asociados a la ELA	25
Tabla 2. Escala de valoración del Test Muscular Manual	41
Tabla 3. Diferencias entre la afectación de la motoneurona superior y la inferior	43
Tabla 4. Criterios diagnósticos de la ELA	49
Tabla 5. Escala de calificación funcional de la ELA revisada (ALSFRS-R)	56
Tabla 6. Incidencia de la ELA entre 2014 y 2023	83
Tabla 7. Características demográficas de los pacientes	84
Tabla 8. Formas/Fenotipos de la ELA según el patrón de afectación motora	85
Tabla 9. Variables demográficas, funcionales y gasométricas en función del fenotipo de ELA (mediana y percentiles 25-75)	88
Tabla 10. Alteraciones respiratorias durante el sueño en los pacientes con ELA, según los diferentes fenotipos	90
Tabla 11. Prevalencia de AOS y CT90 en el momento del diagnóstico de la ELA y su evolución en el tiempo	91
Tabla 12. Datos evolutivos de casos específicos	92
Tabla 13. Relación entre los ingresos hospitalarios y alteraciones respiratorias durante el sueño en los pacientes con ELA	92
Tabla 14. Alteraciones respiratorias durante el sueño y la pCO ₂ diurna según la función pulmonar	93
Tabla 15. Características clínico-asistenciales y tratamientos de los pacientes con ELA y sus fenotipos	95
Tabla 16. Variables demográficas, funcionales, gasométricas y de sueño de las formas clínicas de ELA	97
Tabla 17. Ajuste del modelo y efecto de los predictores expresados como riesgo relativo e IC del 95% en relación con tiempo desde el diagnóstico hasta el fallecimiento	98
Tabla 18. Evolución del IMC en los pacientes con ELA	99
Tabla 19. Evolución de la FVC en los pacientes con ELA	100
Tabla 20. Evolución del ALSFRS-R en los pacientes con ELA	101
Tabla 21. Evolución del pO ₂ en los pacientes con ELA	102
Tabla 22. Evolución del pCO ₂ en los pacientes con ELA	102
Tabla 23. Evolución del pH en los pacientes con ELA	103

Tabla 24. Evolución del HCO ₃ en los pacientes con ELA	104
Tabla 25. Evolución del IAH en los pacientes con ELA	105
Tabla 26. Evolución del SatO ₂ en los pacientes con ELA	106
Tabla 27. Evolución de la CT90 en los pacientes con ELA	107
Tabla 28. Análisis de clústeres clínicos a través de k-medias (modelo 1)	126
Tabla 29. Análisis de clústeres clínicos a través de k-medias (modelo 2)	129
Tabla 30. Análisis de clústeres clínicos a través de k-medias (modelo 3)	131
Tabla 31. Supervivencia en meses de los clústeres del modelo 1	132
Tabla 32. Supervivencia en meses de los clústeres del modelo 2	135
Tabla 33. Supervivencia en meses de los clústeres del modelo 3	137
Tabla 34. Comparación de distintos estudios de AOS en la ELA	148



La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva muy heterogénea. La afectación respiratoria es una de las principales causas de mortalidad, por lo que es muy importante realizar una valoración precoz de la misma. El objetivo principal de este trabajo fue describir las características clínicas, funcionales y poligráficas de las diferentes formas clínicas de la ELA. También se ha estudiado la relación entre los trastornos respiratorios del sueño (TRS) en la ELA con variables clínicas, funcionales y de intercambio gaseoso, así como el impacto de los TRS en los ingresos hospitalarios y en el pronóstico de la enfermedad. Finalmente, debido a que no existe una prueba diagnóstica que se considere *gold standard* para evaluar la supervivencia, se ha realizado un análisis de clústeres con el objetivo de intentar agrupar a los pacientes en función de diferentes características.