LA ELA
UNA REALIDAD IGNORADA

Tu farmacéutico Te acompaña

¿Sabías qué?

Cada día tres personas son diagnosticadas de ELA

Pregunta a tu farmacéutico

LA ELA
UNA REALIDAD IGNORADA

Tu farmacéutico Te acompaña

LA ELA UNA REALIDAD IGNORADA

Tu farmacéutico Te acompaña

Este documento ha sido elaborado por:

• **Ana López-Casero Beltrán**
Tesorera del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos

• **Tamara Peiró Zorrilla**
Farmacéutica del Departamento de Servicios Asistenciales del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos

• **May Escobar Lago**
Directora General de la Fundación Luzón

• **Dr. Alberto García Redondo**
Unidad de ELA Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid
Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital 12 de Octubre "i+12".

Edita:
Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos
C/ Villanueva, 11, 7ª planta. 28001 Madrid
Correo: congral@redfarma.org
Web: www.portalfarma.com

Una iniciativa de:
FUNDACIÓN LUZÓN
UNIDOS CONTRA LA ELA

CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS

Sumario

1. Definición de la enfermedad — Pag.: - 7 -

2. Epidemiología — Pag.: - 9 -

3. Etiología — Pag.: - 12 -

4. Manifestaciones clínicas: signos y síntomas — Pag.: - 14 -
   - a. Síntomas y signos de la neurona motora inferior — Pag.: - 16 -
   - b. Síntomas y signos de la neurona motora superior — Pag.: - 17 -
   - c. Reflejos patológicos en los músculos de la vía aérea extratorácica — Pag.: - 18 -

5. Formas clínicas — Pag.: - 20 -

6. Diagnóstico — Pag.: - 22 -

7. Etiopatogenia — Pag.: - 24 -

8. Tratamiento farmacológico — Pag.: - 28 -
   - a. Riluzol — Pag.: - 28 -
   - b. Líneas de investigación — Pag.: - 29 -
     - b.i. El avance en la investigación en la ELA — Pag.: - 32 -
   - c. Tratamiento sintomático — Pag.: - 40 -
     - c.i. Déficit nutricional — Pag.: - 40 -
     - c.ii. Sialorrea — Pag.: - 40 -
     - c.iii. Dificultad en la expectoración — Pag.: - 41 -
     - c.iv. Dolor y calambres — Pag.: - 42 -

Sumario

c.v. Espasticidad Pag.: - 42 -

c.vi. Labilidad emocional Pag.: - 43 -

c.vii. Depresión: antidepresivos y/o ansiolíticos Pag.: - 43 -

c.viii. Insomnio y fatiga Pag.: - 44 -

c.ix. Estreñimiento Pag.: - 44 -

c.x. ERGE Pag.: - 44 -

c.xi. Trombosis venosa profunda Pag.: - 45 -

9. **Cuidados generales. Tratamiento rehabilitador. Recomendaciones desde la Farmacia Comunitaria: ventilación mecánica, fisioterapia, terapia ocupacional, logopedia, etc...** Pag.: - 47 -

10. **El papel del farmacéutico comunitario** Pag.: - 54 -

a. La importancia de la detección precoz Pag.: - 54 -

b. Educación sanitaria. Recomendaciones Pag.: - 56 -

b.i. Recomendaciones del tratamiento sintomático Pag.: - 57 -

b.ii. Recomendaciones de ayudas técnicas. Productos sanitarios Pag.: - 58 -

b.iii. Recomendaciones de Tecnología y ayudas para la comunicación Pag.: - 59 -

c. Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales Pag.: - 61 -

d. Asesoramiento a familiares y cuidadores Pag.: - 67 -

11. **¿Dónde acudir?** Pag.: - 71 -

a. Unidades especializadas de ELA. Hospitales de referencia Pag.: - 71 -

b. Asociaciones de pacientes Pag.: - 72 -

c. Función social de la Farmacia Comunitaria Pag.: - 74 -

12. **Bibliografía** Pag.: - 76 -

1. Definición de la enfermedad

1. Definición de la enfermedad

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad degenerativa progresiva del sistema nervioso central. Afecta a las neuronas motoras del tronco del encéfalo, corteza cerebral y médula espinal. Se caracteriza por una parálisis muscular que se va extendiendo desde un punto de afectación inicial hacia regiones adyacentes, y así de forma continuada, afectando la movilidad, el habla, la deglución o la respiración; sin embargo, la movilidad ocular, la sensibilidad cutánea y el control de los esfínteres se mantienen intactos, así como las funciones mentales en la mayor parte de los casos (1). La ELA, junto a sus variantes (esclerosis lateral primara, atrofia muscular progresiva y parálisis bulbar progresiva), es la enfermedad de neurona motora más frecuente en el adulto (2).

La expresión *esclerosis lateral* se refiere a la pérdida de fibras nerviosas acompañada de una cicatrización glial o esclerosis en la región lateral de la médula espinal, y *amiotrófica* a la atrofia muscular por afectación de las neuronas motoras inferiores, acompañado de debilidad y fasciculaciones.

Fue descrita en términos clínicos por primera vez por Charles Bell, en 1830, aunque fue el médico francés Jean-Martin Charcot quien realizó el primer estudio sistemático de la ELA, describiendo las características clínico patológicas de la enfermedad de forma muy similar a como se conocen actualmente (3).

2. Epidemiología

2. Epidemiología

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es la tercera enfermedad neurodegenerativa en incidencia, tras la demencia y la enfermedad de Parkinson (2).

La edad media de inicio de la ELA se encuentra entre los 58-66 años, con un pico de incidencia[1] a los 70-75 años y una disminución en edades superiores. Los casos de ELA con origen hereditario presentan un inicio a edades más tempranas, unos 10 años antes en muchas ocasiones (4). En general, la incidencia en hombres es ligeramente superior a la de las mujeres.

En el caso de España, la edad media de inicio es inferior a la observada a nivel mundial, ya que aparece fundamentalmente entre los 40 y 70 años (5). Según una encuesta reciente, la edad media de inicio de síntomas no específicos fue de 48,8 años, mientras que la de inicio de debilidad clara o atrofia fue de 50,2 años (6). Por tanto, la mayoría de las personas recién diagnosticadas en España se encuentran en edad laboral.

En el ámbito mundial, la incidencia oscila entre 1 a 2 casos por 100.000 habitantes y año, lo que supone que cada año se diagnostican unos 120.000 casos nuevos en todo el mundo. En España, la incidencia es similar al resto de países desarrollados, ya que anualmente se detectan 1,4 casos por 100.000 habitantes (2).

[1] Incidencia: número de nuevos casos aparecidos por unidad de tiempo (anual, generalmente) en un país, región, mundo, etc.

La prevalencia[2] de la ELA oscila entre 2 a 5 casos por 100.000 habitantes, y se estima que en el mundo tan solo hay medio millón de personas con esta enfermedad. Sin embargo, a pesar del reducido número de casos, la ELA es considerada como la enfermedad de motoneurona más frecuente en el adulto, y también la más grave. Dado el bajo número de pacientes, se considera una enfermedad rara[3].

Las definiciones de prevalencia e incidencia llevan a confusión. Así, mientras que la incidencia de la ELA es similar a la de otras enfermedades más comunes, como la Esclerosis Múltiple (de origen completamente diferente, pues se trata de una afectación del sistema inmune que genera autoinmunidad dentro del sistema nervioso central), la prevalencia de la ELA es mucho menor debida a su reducida esperanza de vida desde el momento de inicio de los síntomas: *prevalencia ELA – 6-8 habitantes de cada 100.000; prevalencia EM – 80-90 habitantes de cada 100.000* (la esperanza de vida de un paciente con ELA se encuentra en torno a los 4 años, mientras que un paciente con EM es de unos 30 años). Esto lleva a que la ELA sea considerada una enfermedad rara, mientras que la EM se considera una enfermedad común (teniendo ambas el mismo número de casos por año en la mayor parte de las sociedades del mundo).

España presenta una prevalencia de 8 casos por 100.000 habitantes, probablemente debido a la mayor esperanza de vida de nuestro país. Con estos datos, se estima que en España existen en este momento unas 4.000 personas afectadas (5).

La ELA es una patología incurable y de carácter fatal desde el inicio de la enfermedad; el 50% fallece en menos de 3 años, un 80% en menos de 5 años, y la mayoría (más del 95%) en menos de 10 años (2). Es importante mencionar que sólo en el 10% de los casos la supervivencia supera los 5 años tras el diagnóstico.

[2] Prevalencia: número total (o proporción) de pacientes registrados en un momento determinado.

[3] Una enfermedad rara o poco frecuente es aquella que afecta a un pequeño número absoluto de personas o a una proporción reducida de la población. Los diversos países y regiones del mundo tienen ***definiciones legales*** diferentes. En Europa, se considera rara a una enfermedad que afecta a 1 de cada 2000 personas (50 de cada 100.000). En Estados Unidos, se define así a un trastorno o enfermedad que sufren menos de 200.000 personas (80 de cada 100.000), mientras que en Japón a la que afecta a menos de 50.000 (40 de cada 100000). En Taiwán el criterio es que la prevalencia sea de 1 de cada 10.000 (10 de cada 100000) y en Australia la cantidad de afectados debe ser menor de 2.000 individuos (8 de cada 100.000). En cualquier caso, se trata de porcentajes muy bajos de la población (en Europa, por ejemplo, solo el 0,05 %), situación que requiere de esfuerzos especiales unificados y de coordinación internacional para poder combatirla.

3. Etiología

3. Etiología

El origen de la ELA es multifactorial, involucrando a un número variado de tipos celulares y diversos mecanismos que conllevan una reducción funcional de la actividad motora. Sin embargo, los mecanismos causantes de la ELA se desconocen. (5)

Los únicos factores de riesgo establecidos son los genéticos (en el 5% de los casos) y la edad (como en el resto de las enfermedades neurodegenerativas). En algunas islas del Pacífico Sur (la isla de Guam, en las Marianas, así como en Nueva Guinea y en la península de Kii en Japón) la incidencia de la ELA aumenta en un orden (10 veces) apareciendo casos con comorbilidad de demencia y parkinsonismo. En estos casos se ha estudiado el medioambiente y la alimentación, relacionando la aparición de la enfermedad con el consumo del fruto de una planta originaria llamada cica.

Algunos factores, como la mayor actividad física se encuentran en estudio como posibles factores de riesgo (7).

Más del 90% de los casos de ELA tienen un carácter esporádico, atribuyéndose a interacciones entre los diversos factores de riesgo, interacción genética-medio ambiente (ELA esporádica). Los restantes 5-10% de los casos de ELA son hereditarios (ELA familiar), casos que poseen o han tenido un familiar de primer o segundo grado con ELA o con demencia frontotemporal (los primos son considerados hallazgos casuales, quedando dentro de la definición de ELA esporádica). La ELA familiar sigue fundamentalmente un patrón de herencia autosómica dominante, aunque existen casos de herencia autosómica recesiva o ligada al sexo (1).

4. Manifestaciones clínicas: signos y síntomas

4. Manifestaciones clínicas: signos y síntomas

Los primeros síntomas de la enfermedad son **debilidad y pérdida de fuerza** localizada en uno o más músculos inervados por el mismo grupo de neuronas, en alguna de las extremidades o en la región cefálica (bulbar). Los síntomas que consultan los pacientes afectados al inicio son:

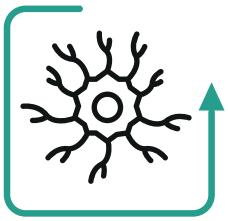
Extremidades superiores: pérdida de fuerza en la mano (dificultad para abrir una pinza de tender la ropa, abrocharse los botones de la camisa, coger objetos, etc.) y menos frecuentemente dificultad para levantar pesos o mantener los brazos extendidos.

Extremidades inferiores: debilidad en el pie, manifestada como la imposibilidad para extender el dedo gordo o atonía general (pie caído), que puede conducir a frecuentes esguinces del tobillo.

Cabeza y cuello: debilidad de los músculos de la lengua y de la faringe, que provoca disartria (alteración en la articulación de las palabras) y disfonía (alteración de la calidad de la voz), con dificultad progresiva para pronunciar palabras. Aunque es menos frecuente en las fases iniciales de la ELA, también puede haber dificultades para la deglución (disfagia), especialmente de líquidos, lo que puede provocar episodios de tos por atragantamiento.

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

Por tanto, la característica clínica más notable es la asociación en un mismo territorio muscular de síntomas y signos que reflejan la afectación de las neuronas motoras tanto superiores como inferiores. Tras esto la enfermedad tiende hacia una parálisis progresiva de toda la musculatura esquelética en un plazo aproximado de 2 a 5 años. En las fases avanzadas es el momento en que la musculatura respiratoria es afectada y el deterioro se hace más rápido.



a. Síntomas y signos de neurona motora inferior

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

Otro síntoma son las **fasciculaciones,** contracciones espontáneas de un conjunto de fibras musculares inervadas por una misma neurona motora (unidad motora), debidas a alteraciones de la excitabilidad de la membrana de la neurona motora inferior o de su axón. Son fácilmente observables a simple vista frecuentemente en brazos, pantorrillas, tórax y abdomen de los pacientes con ELA, especialmente si la capa cutánea de grasa no es abundante.

Otro síntoma común en los pacientes con ELA son los **calambres musculares**, contracciones dolorosas involuntarias sostenidas de los músculos, de 30 a 45 segundos de duración. Pueden afectar a cualquier músculo (cuello, mandíbula, manos, brazos, abdomen, muslos). Finalmente, **la reducción o pérdida de tono muscular** (hipotonía o atonía) **y la ausencia de reflejos** miotáticos (arreflexia) son características de las parálisis periféricas. A pesar de esto, en la ELA es típica la presencia de reflejos exaltados (respuestas exageradas ante estímulos pequeños) o patológicos en zonas con debilidad muscular.

b. Síntomas y signos de neurona motora superior

La pérdida de neuronas motoras corticales (superiores) produce **torpeza y pérdida de destreza.** El paciente suele manifestar una sensación de agarrotamiento que le dificulta los movimientos de las extremidades y que es debida a la pérdida del control inhibitorio que ejerce la vía corticoespinal sobre las neuronas motoras inferiores que inervan los músculos antagonistas.

Como consecuencia de la ausencia de relajación de los músculos antagonistas, aumenta el tono muscular en estos músculos, provocando **espasticidad**. Es característico el fenómeno de navaja, que consiste en que al forzar extensión de la articulación del codo o de la muñeca, se encuentra una resistencia anormal al inicio que luego cede bruscamente. En las extremidades superiores predomina en los flexores y en las inferiores en los extensores.

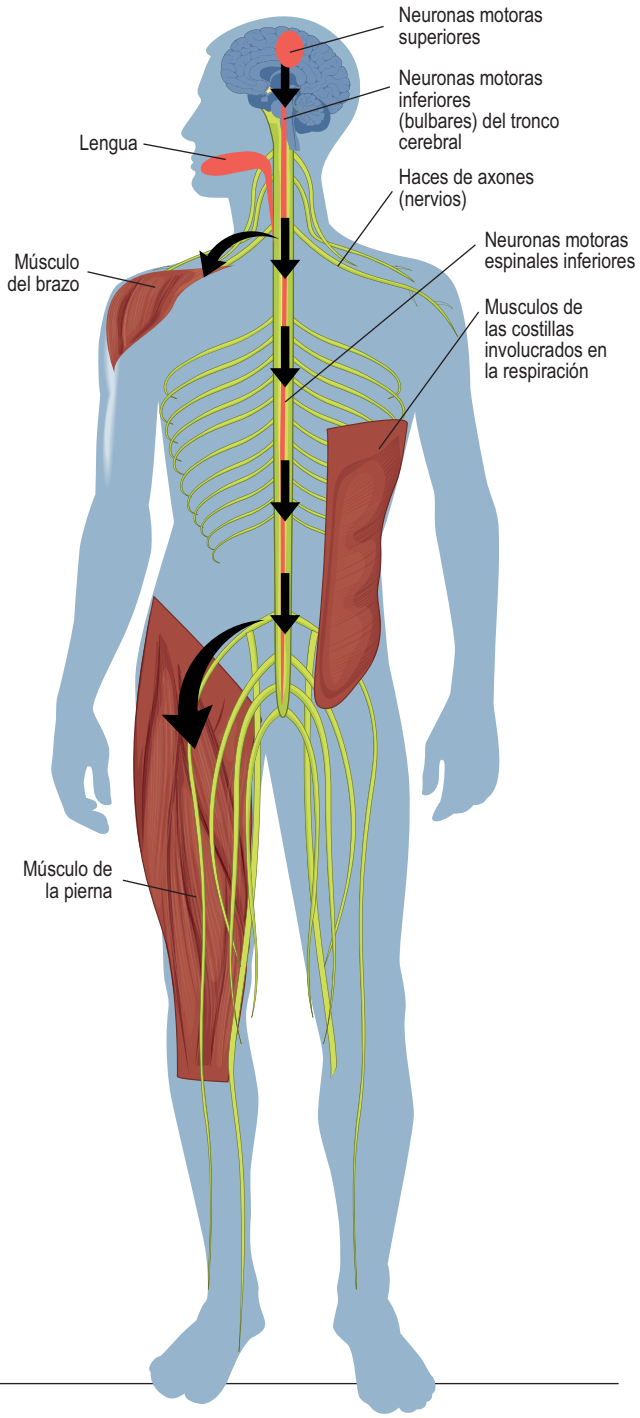
Los reflejos musculares profundos, regulados por el arco reflejo miotático a nivel medular, quedan liberados a consecuencia de la pérdida del control por parte de la neurona motora cortical, dando lugar a un estado de **hiperreflexia**. Entre los reflejos patológicos en las extremidades inferiores, el signo de Babinski[4] es el más conocido y, aunque sólo se encuentra en un 50% de pacientes con ELA, su presencia es un signo inequívoco de la enfermedad.

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

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

c. Reflejos patológicos en los músculos de la vía aérea extratorácica

En condiciones normales, la ventilación y la deglución se coordinan de forma que durante la deglución se produce una apnea que es seguida de una espiración para arrastrar hacia el exterior los posibles restos de alimentos no deglutidos; sin embargo, en algunos pacientes con ELA este patrón está alterado y tras la apnea durante la deglución prolongada puede seguirle una inspiración, lo que aumenta de forma significativa el riesgo de aspiración. Esto es importante tenerlo en cuenta ya que durante la Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI) que se utiliza en fases avanzadas de la enfermedad, el paso del aire puede suponer un estímulo capaz de provocar contracciones de los músculos laríngeos, hasta el punto de que estas alteraciones pueden hacer fracasar la propia VMNI.



5. Formas clínicas

5. Formas clínicas

Forma clásica

Es la más frecuente, aproximadamente las dos terceras partes de los diagnósticos de ELA. Asocia hallazgos típicos de neurona motora cortical y medular (superior e inferior – primera y segunda neurona motora); suele iniciarse en extremidades superiores y progresar en poco tiempo hacia el resto de la musculatura.

Esclerosis lateral primaria

Supone un síndrome específico del deterioro de la neurona motora cortical (superior) y de sus vías corticoespinal y bulbar. Su evolución es algo más benigna que el resto de las formas clínicas de ELA por lo que los afectados presentan mayor esperanza de vida (superior a los 5 años).

Atrofia muscular progresiva

Se manifiesta por signos de neurona motora inferior, mientras que los signos y síntomas relacionados con la afectación de la neurona motora superior están ausentes. La progresión suele ser más lenta que la forma clásica.

Parálisis bulbar progresiva

Se manifiesta de entrada por un síndrome bulbar (disartria, disfonía, disfagia), con signos de neurona motora inferior bulbar (atrofia de la lengua y fasciculaciones linguales) acompañados de labilidad emocional y signos de liberación de la vía corticoespinal en las extremidades (hiperreflexia, espasticidad).

Sea cual sea la forma de inicio de la enfermedad, alrededor del 80% de los pacientes con ELA acabarán desarrollando signos y síntomas de afectación bulbar, principalmente disfagia, disartria y alteraciones de la tos.

6. Diagnóstico

6. Diagnóstico

Los síntomas iniciales de la ELA son muy inespecíficos, lo que da lugar a que, por un lado, el paciente suele tardar en consultar y, por otro, debido a la baja incidencia de la ELA, hace que muchos profesionales no estén suficientemente familiarizados con la enfermedad y por tanto no la tengan en consideración en el diagnóstico, ya que existen multitud de enfermedades más prevalentes que producen síntomas similares a la ELA (5).

Esta falta de información a menudo induce a una orientación diagnóstica errónea que da lugar a derivaciones incorrectas a otras especialidades médicas, que pueden provocar tratamientos innecesarios e incluso contraproducentes para los pacientes. Casi ningún afectado de ELA es atendido directamente, en primera visita, por un neurólogo.

Al no existir una única prueba específica para diagnosticar la ELA, el neurólogo debe realizar un diagnóstico diferencial, que consiste en el estudio de la historia clínica, la realización de un examen clínico y una serie de pruebas que descarten otras enfermedades, por lo tanto el tiempo que transcurre entre la aparición de los primeros síntomas hasta la confirmación del diagnóstico es de 9-14 meses (7).

Para el diagnóstico de la ELA se utiliza la medición de la sintomatología clínica producida por la enfermedad. Se recomienda usar la Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised (ALSFRS-R) (8) tanto en el diagnóstico como medida de progresión en las sucesivas revisiones. El apoyo diagnóstico se basa en el estudio neurofisiológico del paciente mediante la realización de un electromiograma[5] para detectar la afectación de las neuronas motoras. También se utilizan pruebas complementarias de sangre u orina y/o Resonancia Magnética (RM) para descartar la posibilidad de otras enfermedades.

[5] La electromiografía (EMG) es una técnica que registra la actividad eléctrica de las fibras musculares y que puede ayudar a diagnosticar la enfermedad.

7. Etiopatogenia

7. Etiopatogenia

Como ya se ha comentado, entre un 5-10% de los casos de ELA son hereditarios. En estos casos hablamos de ELA familiar (ELAf), y se deben a causas genéticas de las que se conocen hoy en día aproximadamente el 75% de los casos (aún quedan sin diagnosticar desde el punto de vista molecular, es decir, su causa genética, un 25% de los casos con ELAf).

En 1993 se identificó el primer gen causante de la ELAf, el gen que codifica la enzima Superóxido Dismutasa citosólica (SOD1). La SOD 1 es un enzima que interviene en la eliminación de radicales libres intracelulares. Actualmente se conocen más de 140 mutaciones distintas para este gen, que son responsables del 15 20% de las formas familiares y, por tanto, del 1 2% de todas las formas de ELA (1). Aún se desconoce la causa que da lugar a la enfermedad en las familias con estas mutaciones, si bien se cree que en el proceso se produce la acumulación de proteínas aberrantes en el interior de la neurona motora de forma específica, entre ellas el propio enzima SOD1).

El 80% restante de pacientes con ELA de origen genético presenta mutaciones en otros genes. Y hoy día se conocen más de 25 genes relacionados con la enfermedad.

En la actualidad se sabe que el gen más prevalente en la ELAf es C9orf72, en el que aparece una expansión de un hexanucleótido (CCCCGG) en los casos familiares. En la población general el hexanucleótido se repite entre 2 y 25 veces, mientras que en la ELAf la repetición pasa a ser del orden de cientos de veces. Además, esta mutación se comparte con la demencia frontotemporal (DFT) de la que es también la causa genética más común (aproximadamente un 35% de los casos de ELAf y un 40% de los casos con DFT familiar). La definición de ELA esporádica y familiar ha cambiado en los últimos años, debido a lo que se ha dado a llamar el continuo patológico entre la ELA y la DFT. Se conocen genes que se relacionan exclusivamente con la ELA (como SOD1) y otros con la DFT (como

MAPT o GRN). Mientras que hay otros como C9orf72 que aparecen tanto en casos de ELA como DFT indistintamente, así como en pacientes que poseen la doble comorbilidad, con diagnóstico de ELA y DFT a la vez. De este modo actualmente se considera ELA familiar aquella persona que tiene la enfermedad y que conoce algún caso de ELA o DFT en su familia, relacionado en primer o segundo grado (antiguamente no se incluía en ELA familiar las personas que tenían familiares con DFT).

El conocimiento de las causas genéticas de la enfermedad ayuda a comprender por qué se produce la neurodegeneración en estas enfermedades y, de este modo, desarrollar estrategias farmacológicas para contrarrestar su aparición y progreso (tanto para los casos ELAf como ELA esporádica, que son la mayoría).

En la última década se han descrito mutaciones en nuevos genes, como TARDBP y FUS. Un 5% de las ELAs familiares presentan mutaciones en el gen TARDBP, que codifica para la proteína TAR DNA binding protein 43 (TDP 43) y también en el gen FUS. Las proteínas por las que codifican ambos genes tienen una estructura y función similares y están implicadas en el procesamiento de varios tipos de ARN mensajero.

Además se han encontrado mutaciones en un 1 2% de los casos en el gen VCP que codifica para la proteína Valosin Containing Protein (y que está también relacionado con otra enfermedad de etiología distinta, la enfermedad de Paget). Asimismo, hay varias mutaciones distintas en los genes PFN1 (que codifica por la proteína profilina, del citoesqueleto) o UBQLN2 (que codifica por la ubiquilina 2, relacionada con la maquinaria del proteasoma) (3). El centro que clásicamente ha centralizado los estudios de pacientes con ELA Familiar en España se encuentra en la Unidad de ELA del Hospital 12 de Octubre, que desde el año 2006 ha pasado a constituir el Laboratorio de Investigación en ELA del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital 12 de Octubre "i+12".

Los mecanismos que se han ido dilucidando gracias a los modelos animales y celulares de ELA (ratones transgénicos que sobreexpresan el gen humano mutado SOD1, así como distintas expresiones específicas de los últimos genes cuya relación se ha establecido con los casos familiares de ELA, tanto en modelos de animales transgénicos como en células pluripotenciales inducidas "iPSC") han sido el estrés oxidativo, el daño mitocondrial, alteraciones en el citoesqueleto y en el transporte axoplásmico y los fenómenos de neuroinflamación.

El único fármaco que ha dado lugar a un efecto positivo en la desaceleración del progreso de la enfermedad es el riluzol. Su acción centrada en la hiperactividad glutamatérgica (glutamato, el neurotransmisor propio de las neuronas motoras) conocido comúnmente con el nombre de excitotoxicidad, nos lleva a pensar que este es otro de los mecanismos de estrés que dan lugar de forma específica a la muerte celular programada de estas neuronas debido a la alteración de la homeostasis del calcio en su interior (3).

8. Tratamiento farmacológico

8. Tratamiento farmacológico

a. Riluzol

El riluzol es, hasta ahora, el único medicamento aprobado y comercializado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en España para el tratamiento de la ELA, que ha demostrado, de manera moderada (2-3 meses), prolongar la vida o el tiempo hasta la instauración de ventilación mecánica; sin embargo, no hay evidencias de que el riluzol tenga un efecto favorable sobre la función motora, la función pulmonar, las fasciculaciones, la fuerza muscular o los síntomas motores.

En Europa, la EMA aprobó la distribución de riluzol, bajo la marca Rilutek®. En España su dispensación se lleva a cabo a través de las farmacias hospitalarias. La dosis recomendada son 50 mg/12 horas por vía oral. Cuando la vía oral está comprometida, se emplea Teglutik® solución oral.

El riluzol actúa a nivel del sistema neurológico, principalmente y según la dosis, evitando la excesiva activación de las neuronas motoras por el efecto aumentado del glutamato, provocando además la inactivación de los canales de sodio dependientes de voltaje (9).

A bajas concentraciones de riluzol (<1-10 µM), los efectos más prominentes y consistentes son la bajada de frecuencias de disparo repetitivo y la supresión de corriente de Na^+ persistente. Otros efectos a baja dosis del riluzol incluyen la reducción de la liberación de transmisor (1-20 µM) y la inhibición de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje (10-40 µM). Puesto que la supervivencia neuronal y la producción de factores neurotróficos a menudo depende de las interacciones sinápticas dependientes de actividad entre neuronas presinápticas y sus dianas postsinápticas (tanto de otras neuronas como del músculo), la investigación de la interacción entre los efectos del riluzol sobre el disparo neuronal y la regulación de la liberación de transmisores sinápticos, y la producción de estos factores neurotróficos, debería ser una excelente vía de investigación (9).

En el último informe Cochrane los cuatro ensayos examinados que incluyen supervivencia libre de traqueotomía incluyeron un total de 974 pacientes que tomaban riluzol y 503 pacientes tratados. La administración de 100 mg de riluzol diarios proporcionó un beneficio para el grupo homogéneo de pacientes en los dos primeros ensayos (valor de p = 0,042; cociente de riesgos instantáneos 0,80; intervalo de confianza del 95%: 0,64 a 0,99) y no se encontraron pruebas de heterogeneidad (valor de p = 0,33). Cuando se agregó el tercer ensayo (que incluyó pacientes de mayor edad y más gravemente afectados), se observaron pruebas de heterogeneidad (10).

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

b. Líneas de investigación

La investigación en una enfermedad neurodegenerativa y de baja frecuencia posee sus peculiaridades, algunas de las cuales hacen que sea complejo su abordaje. Por un lado, la ELA comparte características, en cuanto a las vías moleculares que influyen en la degeneración de las neuronas motoras, con otras enfermedades que llamamos comunes, como Alzheimer y Parkinson. Por otro lado, debido a su baja prevalencia, tanto el interés social que puede mostrar (relacionado con el potencial económico de los resultados de la investigación), como el acceso a un número de muestras suficiente para el desarrollo de estudios clínicos o traslacionales (relacionado con la necesidad de desarrollar investigación colaborativa, tanto a nivel nacional como internacional), dificulta poner en marcha proyectos de investigación con suficiente potencial o solidez científica en comparación con las enfermedades más comunes.

En los últimos años se han investigado más de 60 moléculas como posible tratamiento para la ELA; aunque a pesar de los esfuerzos llevados a cabo durante las investigaciones la mayoría han resultado clínicamente ineficaces. Únicamente masitinib oral y edaravone intravenoso están más cerca de presentar beneficio para pacientes con ELA.

El **edaravone** fue aprobado para su empleo en Japón en 2015 y en 2017 en EEUU por la FDA. En Europa, actualmente no se encuentra aprobado por la EMA. Edaravone es un fármaco antioxidante, que actúa disminuyendo el estrés oxidativo.

Se ha realizado 1 estudio en Fase II y 3 estudios en Fase III de este fármaco. En el último de ellos se incluyó a 137 pacientes con ELA de un total de 31 hospitales japoneses con edades comprendidas entre 21 y 75 años. En este caso, y basado en los resultados del estudio previo, los criterios de inclusión en el estudio fueron muy estrictos, siendo excluidos aquellos pacientes con formas extremas de la enfermedad, con alteración de la función respiratoria o con tiempos de evolución de más de 2 años. En el estudio los pacientes fueron tratados con edaravone 60mg intravenoso durante 6 ciclos. El análisis de los resultados mostró que aquellos pacientes tratados con edaravone presentaban un menor deterioro a nivel de la escala funcional ALSFRS-R y mejores puntuaciones en el cuestionario de calidad de vida ALSAQ-40. En lo referente a la escala ALSFRS-R el cambio medio (± SE) en la puntuación ALSFRS-R fue de -7,50 ± 0,66 (placebo) y -5,01 ± 0,64 (edaravone) (P = 0,001) (9).

La administración de edaravone no está exenta de efectos adversos. Los más severos descritos son reacciones cutáneas (hematomas) y alteración de la marcha.

Todos los ensayos con edaravone presentan ciertas limitaciones:

- Se realizaron en población japonesa y con criterios de inclusión muy restringidos, teniendo un efecto en aquellos con corta evolución de enfermedad y no gravedad de la misma.

- Los estudios epidemiológicos señalan la existencia de diferencias significativas en la incidencia de la ELA en

poblaciones de ascendencia asiática versus europea / norteamericana.

- En el último de los estudios analizados los resultados fueron siempre en contexto de uso concomitante de riluzol.

- El efecto descrito sobre la progresión de la enfermedad en el estudio analizado es solo 2 puntos sobre una escala de 48 puntos, a 6 meses de seguimiento y sin presentar datos sobre el seguimiento a largo término. No se refieren datos sobre el efecto en la supervivencia ni sobre otros biomarcadores. Los estudios exploratorios previos descartan ningún efecto beneficioso en fases moderadas o avanzadas de la enfermedad o en pacientes con afectación de la función respiratoria.

Se encuentra en marcha un estudio con una formulación oral en población europea (Treeway TW001) del que aún no hay resultados.

Otro fármaco en línea de investigación es el **masitinib**, un inhibidor de tirosina quinasa administrado por vía oral que se dirige a los mastocitos y macrófagos, células importantes para la inmunidad, a través de la inhibición de un número limitado de quinasas. Su mecanismo de acción en la ELA se basa en proporcionar un efecto neuroprotector y ralentizar la neurodegeneración.

Se ha realizado un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego y con placebo en el que 382 pacientes que se encontraban en tratamiento con riluzol, se les asignó de manera aleatoria a recibir masitinib en dosis de 3 mg/kg/día, 4.5 mg/kg/día o placebo durante 48 semanas. El objetivo principal era conseguir un descenso en la progresión de la escala funcional ALSFRS-R. Los datos analizados han indicado que los pacientes que recibieron la dosis de 4.5 mg tuvieron una caída menor de la escala funcional comparados con el placebo, además de una menor caída en otros objetivos como las escalas de calidad de vida y de función respiratoria. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre el grupo tratado con 3 mg/Kg/día y el placebo (9).

b.i. El avance en la investigación en la ELA

Como se ha comentado, la investigación en la ELA es compleja; sin embargo, esto no significa que el número de grupos de investigación destinados a descubrir tanto las causas como las vías de mejora diagnóstica, así como las terapias que pueden mejorar la vida de los pacientes y/o frenar el progreso de la enfermedad, sea bajo. Existen multitud de grupos de investigación en los países desarrollados, así como en países emergentes como China o India, que están dedicando sus esfuerzos a desgranar la problemática de esta patología. Además se ha desarrollado una extensa colaboración internacional respecto al desarrollo de fármacos (los ensayos clínicos deben, inevitablemente, ser multicéntricos e internacionales) y en segundo lugar en cuanto al hallazgo de las causas de la enfermedad, como el proyecto MinE (https://www.projectmine.com/es/) en el que se intentan hallar causas genéticas relacionadas con la ELA que no es hereditaria, la llamada ELA esporádica, secuenciando el genoma completo de 15.000 pacientes y 7.500 controles procedentes de 17 países situados en 4 continentes (incluido España con la participación coordinada de varios hospitales a través del Hospital Carlos III de Madrid).

Las únicas causas conocidas y demostradas de la enfermedad son las de origen genético. Existen un número creciente de genes relacionados con la ELA gracias al estudio de familias en que aparecen, o han aparecido, varios casos con la enfermedad en familiares que se relacionan en primer o en segundo grado.

El estudio de las causas genéticas nos permite comprender de dónde parten los mecanismos de neurodegeneración en esta enfermedad. Así, debido a que los casos con ELA familiar (entre el 5 y el 10% de los pacientes) son indistinguibles desde el punto de vista clínico de los casos con ELA esporádica (el 90% de los pacientes) podemos utilizar el conocimiento de las causas genéticas (ELAs familiares) en el resto de los pacientes (ELAs esporádicas), tanto para comprender el progreso, como para contrarrestar las causas con fármacos potencialmente terapéuticos.

Los genes más comunes son: C9orf72, SOD1, TARDBP y FUS (ver Etiopatogenia). Los mecanismos patogénicos propuestos de forma común incluyen el metabolismo del ARN y el metabolismo de proteínas.

El uso de modelos animales permite a los investigadores administrar sustancias terapéuticas antes, durante y después del inicio de los síntomas para estudiar la eficacia de los tratamientos potenciales en la ELA. Desafortunadamente, mientras los ratones muestran un comportamiento y cambios motores que recuerdan holgadamente a la ELA, estos cambios se observan también en la mayoría de los modelos de ratón de neurodegeneración.

Debido a la estructura cerebral menos desarrollada que en el caso de los primates, el ratón está limitado ante cómo se puede expresar el deterioro neuronal en comparación con los complejos fenotipos de las enfermedades neurodegenerativas en el ser humano. Además, es evidente que es difícil transferir las dosis y los periodos de intervención desde los modelos animales hasta los pacientes, puesto que no es posible tratar a los pacientes antes de que los síntomas florezcan, generando por tanto bastante confusión en el desarrollo de los ensayos clínicos.

Ningún modelo en sí mismo mimetiza a la perfección el perfil clínico y patológico de los pacientes de ELA; sin embargo, los estudios continuados de los modelos más relevantes han provisto y proveerán sin duda de una mejor comprensión de la patogénesis en esta enfermedad.

El modelo de ratón más extendido en el mundo y más utilizado para profundizar en la comprensión de la enfermedad, así como en la prueba de nuevas terapias, es el modelo transgénico que sobreexpresa el gen humano mutado de SOD1. Estos ratones pueden ser rápidos (el modelo más usado) con mayor número de copias del gen humano, o lentos (el menos utilizado, pues es necesario mantenerlo mucho más tiempo en el estabulario) con la mitad de copias del gen humano mutado. El mayor problema es

que de todos los estudios preclínicos que han sido positivos en el modelo animal (que han ralentizado el progreso de la enfermedad en el ratón) ninguno de ellos ha sido positivo en la clínica humana al trasladarse a la realización de ensayos clínicos en pacientes con ELA con las mismas terapias del modelo.

A pesar de los pobres resultados obtenidos al trasladar el modelo al humano, los modelos de ratón transgénico que sobreexpresan el gen humano mutado de la SOD1 son esenciales en el progreso y el hallazgo de los avances más trascendentales en la identificación de las vías moleculares implicadas en la ELA, tales como la excitotoxicidad mediada por glutamato, alteraciones en la función mitocondrial, estrés oxidativo y neuroinflamación, y han asentado las bases del conocimiento de la patofisiología subyacente.

Otra vía de investigación es el mecanismo de excitotoxicidad mediada por glutamato, el principal aminoácido excitatorio que actúa como neurotransmisor (transmisor del impulso nervioso) en el SNC. Se produce tanto en cerebro como en médula espinal, fundamentalmente en los astrocitos, pero también en neuronas y oligodendrocitos. Es indispensable para las funciones cerebrales normales, incluida la función motora, la cognición, la memoria y el aprendizaje.

La estimulación neuronal glutamatérgica causa la liberación de glutamato en la sinapsis, donde activa los receptores ionotrópicos y metabotrópicos de glutamato. La señal excitatoria se termina tras el aclaramiento del glutamato de la hendidura sináptica mediante transportadores de recaptación de glutamato, el más abundante de los que se encuentra en el SNC es el transportador de aminoácidos excitatorios 2 – EAAT2, también conocido como GLT1.

La excitotoxicidad inducida por glutamato que provoca el daño de neuronas motoras, es uno de los mecanismos patogénicos propuestos en la ELA. Puede deberse a niveles aumentados del glutamato sináptico, que causa una excesiva estimulación de los receptores de glutamato, o al aumento de la sensibilidad de las neuronas postsinápticas ante la acción del glutamato, que podrían producirse por modificaciones en la homeostasis energética neuronal o debido a la propia expresión de los receptores de glutamato.

Como se ha comentado previamente, se cree que el riluzol, el único fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la ELA, ofrece protección contra el daño de la neurona motora producido por la excitotoxicidad mediante la interrupción de la transmisión glutamaérgica y atenúa la concentración de glutamato repercutiendo en los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) o AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico), ejerciendo un efecto antiexcitotoxicidad. Otra acción potencial del riluzol es el bloqueo de la inactivación de los canales de sodio dependientes de voltaje.

El estrés oxidativo, otro mecanismo en estudio, resulta de un desequilibrio entre la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y su eliminación, y/o en la capacidad del sistema biológico para limpiar o reparar el daño producido por ellas. Esta vía de respuesta celular al estrés ganó una atención considerable, cuando se descubrió el primer mecanismo subyacente de la neurodegeneración en la ELA: las mutaciones en el gen que codifica por el enzima citosólico SOD1, un enzima antioxidante que causa el 20% de las ELAs familiares como se ha descrito anteriormente.
Tras una minuciosa investigación del estrés oxidativo en la ELA, parece ser que interacciona con, y también desequilibra, otros procesos patofisiológicos que contribuyen al daño de la neurona motora, incluyendo la excitotoxicidad, la alteración de la función mitocondrial, la agregación proteica, el estrés en el retículo endoplásmico y los cambios en la señalización celular en astrocitos y microglía.

El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y de tejidos postmortem del SNC ha mostrado la presencia de cambios bioquímicos como resultado del daño de radicales libres o un metabolismo anormal de dichos radicales libres, encontrándose estos cambios de forma más intensa en los casos de ELA que en los controles. Además, se han encontrado niveles elevados de daño oxidativo en proteínas, lípidos y ADN en tejido postmortem de casos con ELA esporádica y con ELA familiar ligada a SOD1.
En este sentido se han probado varios tipos de agentes antioxidantes, como la vitamina C, la N-acetil-L-cisteína (NAC), la porfirina de manganeso o la selegilina. Aunque las terapias antioxidantes han probado su beneficio en modelos de ratón de

ELA, sin embargo han fallado en ensayos clínicos. Por lo general, los ensayos con antioxidantes se han realizado bajo condiciones subóptimas de diseño y calidad metodológica y, hasta la fecha, no son prometedores.

Otro mecanismo en estudio es la disfunción mitocondrial y los agentes protectores de la mitocondria. Las mitocondrias son los productores de energía de la célula y regulan vías celulares críticas tales como la apoptosis, la homeostasis del calcio intracelular y la generación intracelular de radicales libres. Existe gran cantidad de pruebas que demuestran el deterioro de la función mitocondrial en la ELA. Esto se evidencia por la elevada aparición de mutaciones en el ADN mitocondrial en corteza motora de pacientes con ELA esporádica así como la disminución del ADN mitocondrial en músculo y médula espinal.

La agregación de la SOD1 mutante (mSOD1) en la mitocondria es una característica común en la ELA. La expresión de proteínas mSOD1 en líneas celulares motoneuronales demuestra la tendencia a la asociación con la mitocondria y a la formación de oligómeros entrecruzados. Su presencia puede causar un cambio en el estado redox de estas organelas y resultar en la deficiencia de los complejos respiratorios. La acumulación de mSOD1 en la mitocondria también puede alterar la asociación del citocromo c con la membrana interna mitocondrial. Esto sugiere un fuerte enlace entre los defectos de la mitocondria debidos a la función tóxica de la mSOD1 y la patogénesis de la ELA, forzando a la búsqueda de terapias neuroprotectoras que se dirijan a la mitocondria.

Fármacos como olexosima, dexpramipexol o mitoQ han tenido buenos resultados en modelos animales, e incluso en un ensayo clínico en Fase II (como es el caso del dexpramipexol) pero finalmente no han llegado a dar buenos resultados en Fase III para su aprobación por los comités internacionales.

Otro mecanismo se basa en la neuroinflamación y terapias antiinflamatorias. La ELA se caracteriza por la muerte de las neuronas motoras en el cerebro y la médula espinal, que se ve acompañada por una respuesta antiinflamatoria que se caracteriza por la activación microglial en las regiones afectadas del SNC. Por lo tanto, se hipotetiza sobre el papel de los mecanismos inflamatorios y la reactividad inmune en su patogénesis.

La minociclina, una tetraciclina de segunda generación que posee propiedades antiinflamatorias, mostró un retraso en la degeneración motora y un aumento de la supervivencia en diferentes modelos animales de ELA. Tuvo un efecto directamente sobre las neuronas motoras bajando los niveles de apoptosis mediante la disminución en la liberación de citocromo c y también disminuyendo los niveles de activación y proliferación microglial en el modelo mSOD1 de ELA. En un ensayo aleatorizado en fase III para minociclina (11), se reclutaron 412 pacientes para recibir placebo o minociclina en dosis de 400mg/día durante 9 meses. Las medidas de la eficacia del fármaco incluían el rango de variación en la escala funcional de la ELA (ALSFRS-R), pruebas musculares manuales (MMT), calidad de vida, supervivencia y seguridad. Los pacientes que recibieron la minociclina mostraron una disminución mayor en la puntuación de las pruebas musculares y mayor mortalidad durante el periodo de tratamiento, además de efectos adversos y perjudiciales, respecto a los pacientes que recibieron el placebo.

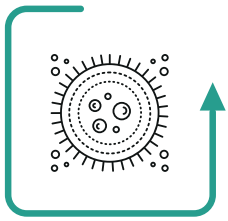
Otro buen ejemplo fue el estudio de celecoxib, un inhibidor de la ciclooxigenasa 2. En los resultados del estudio celecoxib no bajó el declive de la fuerza muscular, no afectó la capacidad vital, tampoco influyó en la estimación del número de unidades motoras, ni en la escala ALSFRS-R, o la supervivencia; por lo tanto, no tuvo efecto beneficioso en los pacientes.

Por último, se están llevando a cabo investigaciones sobre células madre pluripotenciales. El desarrollo de modelos celulares para la ELA ha arrojado luz sobre las vías moleculares asociadas con la enfermedad y ha provisto de alternativas tan necesarias a los modelos de roedores de ELA con la finalidad de realización de cribados farmacológicos de alto rendimiento. Se han llevado a cabo estudios preclínicos trasplantando diferentes tipos de células en modelos de ratón de ELA, tales como las células madre neuronales (NSCs) y las células madre mesenquimales (MSCs).

MSCs son células de médula ósea que se pueden expandir ex vivo para producir un gran número de células y rápidamente diferenciarlas en derivados celulares mesodérmicos. Su modo de acción se basa en la liberación de factores protectores, incluyendo factores tróficos, citoquinas antiinflamatorias y quimiocinas inmunomoduladoras desde las células trasplantadas incluso a distancia del punto de la inyección.

Las NSCs son células madre multipotentes que se autorregeneran y poseen la habilidad de diferenciarse a neuronas, astrocitos y oligodendrocitos.

Las células madre inducidas pluripotentes (iPSCs), que poseen propiedades únicas tales como la autorrenovación y la diferenciación en múltiples subtipos celulares neuronales incluyendo las neuronas, neuronas motoras, astrocitos y oligodendrocitos entre otras, se pueden aprovechar como modelo de enfermedad, para el hallazgo de fármacos y para la realización de terapias de reemplazamiento autólogo (las células de la propia persona, diferenciadas y trasplantadas en algún lugar del SNC). Las neuronas motoras generadas de las iPSCs derivadas de fibroblastos de piel de pacientes con las formas esporádica o familiar de ELA han supuesto una técnica innovadora como modelo de enfermedad en la actualidad.



Los ensayos sobre el **trasplante de células madre** a dosis creciente en pacientes con ELA se encuentran aún en Fase I y II. El de Fase II incluyó 15 pacientes divididos en 5 grupos de tratamiento que recibieron dosis crecientes de células madre aumentando en cada una de ellas el número de células / inyección y el número de inyecciones. Todos los participantes recibieron inyecciones bilaterales en la médula espinal cervical (C3-C5) y únicamente el último grupo recibió además inyecciones en el cordón lumbar (L2-L4) a través de 2 procedimientos quirúrgicos separados. El objetivo principal fue evaluar la seguridad del tratamiento en estos pacientes, no demostrar la eficacia del mismo. Los efectos adversos se relacionaron con dolor asociado a la cirugía y con efectos secundarios de los medicamentos inmunosupresores por lo que el ensayo concluyó que los trasplantes se pueden realizar de manera segura incluso a altas dosis (12).

En la actualidad aún es necesario desarrollar estudios que prueben la posible eficacia clínica del trasplante de células madre en pacientes con ELA.

c. Tratamiento sintomático

Está enfocado a paliar los síntomas y a preservar durante el mayor tiempo posible la funcionalidad cotidiana del paciente. La mayoría de estos fármacos son prescritos por su indicación habitual ya que salvo excepciones, no hay estudios específicos de ellos para su indicación en ELA.

c.i. Déficit nutricional

El estado nutricional y el peso corporal son importantes factores de predicción de supervivencia. Con el fin de mantener el estado nutricional en la mejor situación posible, debe hacerse una valoración periódica aún en ausencia aparente de síntomas. Se recomienda por lo tanto el seguimiento por parte de un nutricionista desde las primeras fases con el fin de favorecer un aporte calórico suficiente, además varios estudios sugieren que el aporte de una dieta hipercalórica favorece a los pacientes.

Se debe tratar la disfagia de manera precoz y asegurar un aporte calórico, y cuando se detectan signos de desnutrición puede proponerse de forma precoz la realización de una gastrostomía endoscópica percutánea (GeP – PEG) o gastrostomía radiológica, sin que ello suponga el abandono total de la ingesta por vía oral, al menos en las fases iniciales (3).

c.ii. Sialorrea

El exceso de salivación en los pacientes con ELA es debido al deficiente cierre de los labios, falta de control postural de la cabeza y pérdida de la capacidad de deglución, así como al cierre defectuoso del velo faríngeo y a alteraciones del sistema vegetativo. Este signo puede facilitar el desarrollo de estomatitis o de infecciones fúngicas en la boca.

Es habitual recurrir a fármacos con efectos anticolinérgicos y, en particular, a la amitriptilina, a pesar de que no se disponen de estudios específicos al respecto. Normalmente se inicia con dosis bajas nocturnas y se irá subiendo a 10-25 mg/8 h, aunque en

ocasiones pueden requerirse dosis superiores (hasta 50 mg/8 h). Una alternativa a la amitriptilina es el uso de un anticolinérgico puro, como la atropina en gotas al 0,5 -1% de administración sublingual (3-4 veces al día), es especialmente recomendado en pacientes que además de sialorrea sufren sequedad de boca, debido a la corta duración de su acción (13).

Aunque en España solo se dispone de medicamentos comercializados con atropina en forma de solución al 0,1 y 0,05%, la solución al 0,5% o 1% puede prepararse mediante formulación magistral.

Cuando estos tratamientos pierden eficacia o son insuficientes, se recomienda el uso de toxina botulínica mediante infiltración en las glándulas salivares. Los resultados son, en general, satisfactorios, con una duración de 4-6 meses máximo y, en general, las inyecciones son bien toleradas.

Una opción cuando la farmacoterapia se vuelve ineficaz es la radioterapia de las glándulas salivares, que ha demostrado resultados muy satisfactorios. La cirugía no está indicada debido a efectos secundarios como la producción excesiva de moco denso (13).

c.iii. Dificultad en la expectoración

En general, los pacientes con insuficiencia respiratoria o bulbar suelen presentar dificultades para llevar a cabo una limpieza adecuada del árbol respiratorio; es decir, falla la expectoración y ello provoca la acumulación de moco, lo que es un factor pronóstico negativo, especialmente en pacientes con ELA sometidos a Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI). Aunque se ha sugerido el empleo de fármacos mucolíticos como la guaifenesina o la N-acetilcisteína en dosis de 200-400 mg/8h, o broncodilatadores como el bromuro de ipratropio o la teofilina, lo cierto es que no se dispone de estudios clínicos específicos en pacientes con ELA. En cuanto a los mucolíticos, sólo se recomienda su uso cuando el paciente sea capaz de toser adecuadamente. El uso de dispositivos insufladores/exsufladores puede resultar útil, particularmente en pacientes con ELA afectados por neumonía. También se consideran útiles los humidificadores ambientales (3).

c.iv. Dolor y calambres

En fases avanzadas de la enfermedad un elevado porcentaje de los pacientes (entre 50-70%) puede experimentar dolor provocado por calambres, contracturas musculares, atrofia muscular o espasticidad que aparece generalmente antes de dormir. Las características, origen, localización e intensidad son variadas. Para su tratamiento se recomienda usar el escalado de la OMS, comenzando por AINES y analgésicos menores hasta concluir con los opiáceos.

En el tratamiento de los calambres se recomienda realizar estiramientos, así como masajes, mantener el músculo afectado caliente y estirarlo hasta que el dolor se alivie. Si es necesario introducir fármacos, la guía NICE recomienda el uso de sulfato de quinina como fármaco de elección (14). Si no fuera efectivo o bien tolerado se recomienda baclofeno como fármaco de segunda línea o tizanidina, gabapentina o dantroleno como tercera línea.
En cuanto a las fasciculaciones suelen ser imperceptibles o bien toleradas por los pacientes pero si no fuera así se recomiendan los mismos fármacos que para los calambres.

c.v. Espasticidad

La fisioterapia es el mejor tratamiento para enfrentarse a la espasticidad en la ELA. Además se suele recurrir a otras intervenciones como hidroterapia, calor, frío, ultrasonidos o electro-estimulación. Cuando estas terapias no son efectivas, suele recurrirse a los fármacos habitualmente utilizados para los calambres, aunque el tratamiento farmacológico deberá hacerse de forma progresiva. El fármaco de referencia es el baclofeno oral (dosis creciente a partir de 5 mg/8 h), aunque en administración intratecal es más eficaz en términos de control del dolor y mejora de la calidad de vida de los pacientes. Como alternativa al baclofeno oral también se han utilizado tizanidina (6-24 mg/día), gabapentina (900-2.400 mg/día), memantina (10-60 mg/día), dantroleno (25-100 mg/día), tetrazepam (100-200 mg/día) y diazepam (10-30 mg/día), aunque no se han estudiado específicamente en pacientes con ELA (13).

c.vi. Labilidad emocional

La presencia de signos de labilidad emocional, episodios de risa y/o llanto incongruentes, puede llegar a afectar a más de la mitad de los pacientes con ELA, incluso en ausencia de síntomas motores. En base a dos ensayos clínicos la FDA autorizó el uso de dextrometorfano/quinidina (20/10 mg), aunque no está comercializado en Europa. En España puede elaborarse como fórmula magistral en farmacia hospitalaria.

Si fuera necesario tratar a estos pacientes, hay datos clínicos que demuestran la eficacia en el tratamiento de estos síntomas con antidepresivos tricíclicos (amitriptilina en dosis de 50-75 mg/día) y con inhibidores de la recaptación de serotonina (citalopram, fluvoxamina).

c.vii. Depresión y ansiedad

Dado el carácter progresivo y el pronóstico de la enfermedad, es previsible que la sintomatología depresiva o ansiosa aparezca en algún momento a lo largo de la enfermedad. No menos importante es la que puede afectar a los propios cuidadores del paciente, especialmente cuando se trata de familiares, lo que hace recomendable el tratamiento farmacológico con antidepresivos y/o ansiolíticos.

Para el tratamiento de la depresión se utilizarán amitriptilina, los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS: fluoxetina, paroxetina, escitalopram, citalopram) o mirtazapina a las dosis habituales. El antidepresivo a utilizar y las dosis se adaptarán para cada paciente de manera individualizada en función del deterioro cognitivo, edad, otras patologías… La mirtazapina suele ser mejor tolerada en las fases más avanzadas de la ELA que la amitriptilina y los ISRS, aunque debe valorarse si algunos de los efectos puede resultar útiles en el control de otros signos y síntomas de la ELA, como la sialorrea (atendiendo al efecto anticolinérgico de la amitriptilina).

Por su parte, los ISRS serán tratamiento de elección en pacientes ancianos o con alteraciones cognitivas.
En el caso de que el síntoma predominante sea la ansiedad, se tratará con benzodiacepinas como lorazepam sublingual o diazepam. Suele ocurrir durante las fases de diagnóstico y en la fase terminal.

c.viii. Insomnio y fatiga

El insomnio suele ser frecuente (30-50%) en los pacientes con ELA, especialmente durante la última fase de la enfermedad y puede ser originado por diferentes causas (depresión, calambres, dolor, etc…) Genera un considerable malestar y empeora el cansancio y la debilidad. Como tratamiento sintomático en pacientes con ELA, se han obtenido buenas respuestas con amitriptilina, mirtazapina o zolpidem.

Asimismo, para el tratamiento de la fatiga se obtiene una respuesta favorable con el uso de modafilino.

c.ix. Estreñimiento

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

c.x. ERGE

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

Además, a causa del ERGE se puede producir un laringoespasmo – cierre brusco de las cuerdas vocales – que puede provocar una sensación de pánico en el paciente por la imposibilidad de respirar, que suele ir seguida de estridor, es decir, un sonido agudo y anormal. Se trata de un signo que aparece en fase temprana en el 2% de los pacientes con ELA, pero que puede llegar al 20% en los estadios finales. Afortunadamente, se resuelve en pocos segundos y de forma espontánea en la gran mayoría de los casos.

c.xi. Trombosis venosa profunda

Los pacientes con ELA presentan mayor riesgo de TVP. Se estima que su incidencia anual alcanza el 2.7%. El aumento del riesgo de TVP se correlaciona con un mayor grado de inmovilidad y problemas respiratorios, pero es independiente de la edad del paciente. En primer lugar se recomiendan medidas no farmacológicas como la elevación de las piernas o el uso de medias compresivas; pero si aparece la TVP se tratará con anticoagulantes orales. No hay estudios sobre el uso de profilaxis en estos pacientes por lo que no está recomendada.

9. Cuidados generales

9. Cuidados generales

La asistencia sanitaria rehabilitadora como la fisioterapia, logopedia, psicología o la terapia respiratoria son tratamientos básicos para retrasar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes con ELA; sin embargo no son cubiertos en su totalidad por el Sistema Nacional de Salud lo que hace que muchos enfermos no tengan acceso a ellos. El abordaje de estos se realizará de manera progresiva, adaptados a la evolución de la enfermedad y orientado a los objetivos concretos.

Cuidados respiratorios

Como ya se ha comentado, una de las principales consecuencias de la pérdida de las motoneuronas es la incapacidad de lograr una ventilación alveolar adecuada, lo que produce complicaciones respiratorias. Dado que estas son la causa más frecuente de morbimortalidad en los pacientes con ELA, es fundamental su diagnóstico precoz. Son debidas fundamentalmente a:

- La afectación del diafragma, provocando la aparición de disnea y ortopnea.

- La debilidad de los músculos espiratorios, provocando una disminución en la efectividad de la tos.

- La afectación bulbar, que puede favorecer las infecciones respiratorias por aspiración.

La evolución de los procedimientos y ayudas para conseguir una tos efectiva y una ventilación alveolar adecuada ha logrado mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes, disminuyendo en el número de hospitalizaciones.

Una tos ineficaz da lugar a un mal manejo de secreciones, disnea o infecciones repetidas, por ello es importante actuar de manera precoz. En un primer lugar los pacientes se ven muy beneficiados con la realización de ejercicios de fisioterapia respiratoria. A medida que la enfermedad avanza además se recomienda el uso de un aspirador portátil y el uso de aerosoles en el domicilio.

La Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI) es uno de los procedimientos fundamentales en el manejo de los pacientes con ELA ya que mejora los síntomas respiratorios, los trastornos del sueño y la supervivencia. Tiene como objetivo mejorar la ventilación alveolar sin necesidad de acceder a la tráquea. En un primer lugar suele ser prescrita la ventilación no invasiva nocturna cuando el paciente es incapaz de dormir acostado, cuando los signos y síntomas de hipoventilación alteran significativamente el bienestar del paciente o cuando se produce hipoxemia nocturna excesiva. En general, se recomienda a partir de PaCO2 >45 mmHg acompañada de alteraciones clínicas o con una PaCO2 >50 mmHg, con o sin manifestaciones clínicas. A medida que la debilidad muscular progresa, se prescribirá también de manera diurna para el alivio de la disnea.

Se recurre a la ventilación mecánica invasiva (VMI), es decir la traqueotomía, cuando la VMNI no es eficaz o factible, y su importancia es tal que puede prolongar significativamente la supervivencia de los pacientes con ELA, en ocasiones durante varios años. Sin embargo, tiene un elevado impacto emocional y social para pacientes y cuidadores. La preocupación inicial es la pérdida del habla, pero en algunos casos será posible conversar cuando se tape la cánula y el paciente esté desconectado del respirador.

En cuanto a la asistencia respiratoria el 56,4% de pacientes con distrés respiratorio no recibían asistencia neumológica sistemática, el 73,1% no recibían fisioterapia respiratoria y únicamente el 22,2% de los pacientes poseía oxígeno en domicilio, así como el 7,8% a los que se le había practicado traqueotomía (6).

Disfagia y aspectos nutricionales

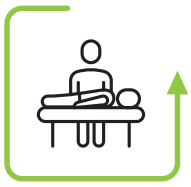
Como ya se ha descrito, la disfagia es uno de los síntomas más frecuentes en los pacientes con ELA. El estado nutricional, cuantificado generalmente mediante la evolución del peso corporal, es uno de los principales factores de predicción de la evolución de la enfermedad y, en definitiva, de supervivencia del paciente. Una pérdida de peso mayor al 5% en un mes, mayor al 10% en seis meses o un IMC inferior a 19 serán indicativos de déficit nutricional. La mayoría de los problemas relacionados con la pérdida de peso, la debilidad muscular y consecuencias de las alteraciones nutricionales se relacionan fundamentalmente con la disfagia, aunque en ocasiones también pueden ocurrir también en su ausencia.

La desnutrición aparte de afectar a la masa muscular y la pérdida de peso puede alterar la respuesta inmunitaria, por tanto estos pacientes tendrán mayor propensión a sufrir infecciones.

Cuando comienzan a aparecer los primeros problemas relacionados con la disfagia se recomienda adoptar progresivamente una serie de medidas como evitar alimentos que puedan provocar atragantamientos, fragmentar las comidas, cambiar la consistencia de los alimentos o emplear alimentos de fácil masticación y deglución.

Si estas medidas se vuelven ineficaces se recomienda considerar la nutrición enteral mediante gastrostomía percutánea antes de que los problemas de malnutrición o insuficiencia respiratoria incrementen el riesgo del procedimiento. Será de vital importancia realizar desinfecciones diarias (mediante clorhexidina) del estroma y de la sonda, además deberán sustituirse periódicamente debido al deterioro que presentan.

El 72,4% de pacientes con disfagia no reciben asistencia o información nutricional y el 60,3% de pacientes con disfagia grave no tenían gastrostomía. Asimismo, el 91,3% de pacientes con sialorrea severa no reciben atención estomatológica programada (6).

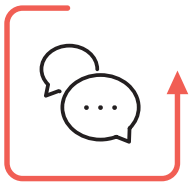


Fisioterapia

El tratamiento fisioterápico debe realizarse de manera individualizada, dependiendo de los síntomas y el estado de cada paciente. Es recomendable que la fisioterapia forme parte del tratamiento del paciente desde el mismo momento del diagnóstico, con el fin corregir las posibles alteraciones de la postura, prevenir el dolor y disminuir la rigidez muscular. Es igualmente importante mantener la independencia funcional, especialmente para prevenir las caídas, y facilitar la marcha mediante determinadas ayudas técnicas. Por ello, en un primer momento el plan de tratamiento incluirá ejercicios como natación o caminar. Posteriormente cuando estas actividades ya no se puedan realizar, se trabajará con el paciente un programa de ejercicios de movimiento de articulaciones, reducción de la rigidez y estiramientos.

Es importante dotar a los cuidadores de formación específica para realizar los movimientos a los pacientes, sobre todo aquellos para aliviar síntomas como los calambres y la espasticidad. Su colaboración es esencial, dado que los pacientes con ELA suelen presentar una baja tolerancia al ejercicio físico, fatigándose rápidamente. Por ello, estos ejercicios deben tener una breve duración (30-45 minutos), pero pueden repetirse varias veces a lo largo del día (normalmente se dividen en 2 o 3 sesiones a lo largo del día).

Aun siendo de vital importancia el 47,6% de los pacientes no reciben ninguna forma de fisioterapia y los que la reciben es por un tiempo limitado, menos de 3 meses en el 75,3% de los casos (6).



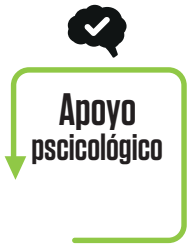
Logopedia

El logopeda es el especialista que trabaja sobre el habla, la deglución y la comunicación. Tendrá como objetivo favorecer el entendimiento del habla y mejorar la capacidad de comunicación ya que en la mayoría de los pacientes estará presente la hipofonía o la disartria. La disartria es una de las limitaciones más frustrantes para muchos de los pacientes con ELA, por ello es aconsejable la intervención de un logopeda, con el fin de potenciar los músculos orofaciales, de articulación y respiratorios. Los pacientes comienzan a manifestar estas dificultades con signos como utilización de frases cortas y lentas, pausas inapropiadas, voz más grave y de menor volumen, etc... La ELA de tipo bulbar es en la que más se ven afectadas estas funciones desde el comienzo de la enfermedad.

Como en el caso de los ejercicios físicos, los logopédicos deben ser regulares y moderados, a fin de evitar la fatiga. Es conveniente implicar, también en esto, al cuidador directo del paciente, para que emplee estrategias en la conversación con el paciente, como confirmar las preguntas y las respuesta dadas, ofrecerle pistas del tema sobre el que quiere expresarse, mantener una actitud de humor ante los malentendidos que pudieran generarse, etc.

Para facilitar la comunicación se dispone de un amplio abanico de ayudas técnicas, que van desde una simple pizarra plástica hasta amplificadores de voz, para los casos de hipofonía severa, avisadores acústicos, o incluso dispositivos con tecnología avanzada activados con la mirada o con pulsador.

El 73,5% de pacientes con disartria no recibían logopedia, mientras que el 72,6% de los que sí lo hacían lo recibían a través de centros privados. Por otro lado, el 72,9% de pacientes con disartria severa no disponían de comunicador informático, electrónico o manual (6).



Psicoterapia

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

Por otro lado, los pacientes con ELA y sus cuidadores presentan altos niveles de estrés asociados a la enfermedad. Todos precisan apoyo psicológico y soporte emocional con el fin de reducir los estados de ánimo adversos y favorecer la adaptación personal y social. Sin embargo, el 74,8% de los pacientes no reciben psicoterapia profesional sistemática (6).

10. El papel del farmacéutico comunitario

10. El papel del farmacéutico comunitario

a. La importancia de la detección precoz

El farmacéutico comunitario, como agente de salud, actúa colaborando activamente tanto en la detección precoz como en el proceso terapéutico del paciente, facilitando la atención necesaria que los pacientes y sus cuidadores requieran. Este último aspecto es especialmente relevante para los cuidadores ya que suelen experimentar un gran desgaste emocional.

La importancia de un diagnóstico temprano se debe a que puede incrementar la probabilidad de iniciar precozmente las terapias neuroprotectoras que puedan minimizar el deterioro neuronal y prolongar la supervivencia, especialmente en los pacientes menores de 50 años. Asimismo, la detección precoz facilita el establecimiento de tratamientos sintomáticos, lo que mejora la calidad de vida del paciente; asimismo, permite prolongar la autonomía del paciente facilitando que siga realizando las actividades cotidianas.

Por ello, es importante que el farmacéutico comunitario sepa detectar síntomas y signos de alarma que pudieran presentar algunas personas y, en su caso, derivar al médico a fin de confirmar o descartar cualquier sospecha inicial. El estudio específico y diagnóstico del paciente candidato a padecer ELA está reservado al médico especialista, específicamente el neurólogo. Dado el carácter multifactorial de la enfermedad y la diversidad de cuidados que requiere este tipo de pacientes, la colaboración coordinada de los diferentes profesionales sanitarios resulta aún más imprescindible de lo habitual, ya que tanto para el diagnóstico como para las evaluaciones periódicas participarán un gran número de especialistas.

Los signos y síntomas que podemos observar y por los que debe derivarse al médico a cualquier persona que acuda a la farmacia comunitaria y diga experimentar desde hace un tiempo:

- Debilidad muscular, los pacientes suelen referir que "han perdido músculo"

- Pérdida de fuerza

- Calambres musculares

- Entumecimiento de alguna extremidad

- Torpeza, normalmente referirán tropiezos o pérdida de habilidad para abotonarse una camisa o introducir una llave en la cerradura

- Labilidad emocional, referida como risa o llanto sin encontrarle sentido

- Dificultad en la fonación, para formar palabras o cambios en la voz

- Disfagia, que los pacientes la referirán como atragantamientos frecuentes

- Dificultad para la expectoración y la incapacidad para toser

Raramente los pacientes referirán signos de atrofia o fasciculaciones ya que no saben verlas. Para ello es necesario observar un grupo de músculos de las extremidades, tórax o abdomen detenidamente y se podrán observar las contracciones musculares.

b. Educación sanitaria. Recomendaciones

El primer punto que debe tener claro la familia, y así debe transmitírselo el farmacéutico, es que la ELA es una enfermedad neurodegenerativa para la que aún no se ha encontrado curación. El tratamiento va dirigido a retrasar la evolución de la enfermedad, conservando en lo posible las capacidades del paciente y mejorando la calidad de vida del mismo.

b.i. Recomendaciones del tratamiento sintomático

Desde un ámbito de intervención sanitaria, el farmacéutico comunitario desarrolla una función de interés en la promoción de la salud por su papel como educador sanitario desde la farmacia comunitaria, como establecimiento sanitario. En este sentido y teniendo en cuenta lo mencionado previamente, el farmacéutico deberá facilitar a los pacientes y cuidadores recomendaciones para paliar los síntomas que van apareciendo. En relación a los síntomas respiratorios se recomendará evitar ambientes secos y procurar aumentar la ingesta de líquidos para facilitar la eliminación de secreciones, mantener una adecuada ventilación de la habitación, un ambiente tranquilo y colocarse de forma adecuada con la cabecera de la cama elevada con varias almohadas. Es importante prevenir las infecciones respiratorias, para lo que es recomendable la vacunación antigripal anual y evitar contactos con personas que padezcan una infección de las vías respiratorias.

En relación a la alimentación, la dieta debe individualizarse a las apetencias y gustos de cada persona y las modificaciones que se realicen dependerán de la disfunción que cada cual padezca. La dieta debe ser variada: las legumbres, la fruta y la verdura le aportarán la fibra necesaria para regular el intestino, además una correcta hidratación también favorecerá que no se produzca estreñimiento. Cuando aparezcan los síntomas de disfagia se deberá recomendar adecuar la consistencia de los alimentos para evitar atragantamientos. Además es importante recomendar una buena higiene oral para evitar infecciones.

Otras recomendaciones que podremos hacer a los pacientes o cuidadores irán enfocadas a la realización de pequeños ejercicios de equilibrio y coordinación para retrasar los síntomas de torpeza o aquellas enfocadas a evitar las alteraciones del sueño ya que un buen descanso favorece la recuperación de la fatiga muscular que irá apareciendo.

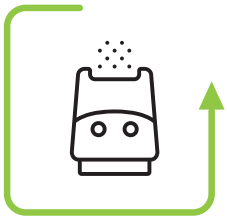
b.ii. Recomendaciones de ayudas técnicas. Productos sanitarios

Es importante indicar que a lo largo de la progresión de la enfermedad será necesaria la utilización de algunas ayudas técnicas (incluyendo dispositivos, instrumentos, equipo y software) para proteger, paliar, medir o sustituir funciones, prevenir deficiencias o limitaciones funcionales crecientes del paciente.

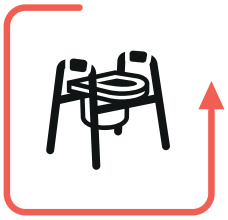
Será necesaria la adaptación del entorno del paciente, de tal manera que se facilite su movilidad siempre manteniendo ciertas medidas de seguridad para evitar accidentes y complicaciones. Mientras el paciente mantenga una cierta capacidad de desplazamiento por sí mismo y con el fin de evitar las caídas, es conveniente retirar o fijar alfombras y cables, evitar la colocación de muebles que obstaculicen las vías de paso, etc.

Desde la farmacia se facilitarán al cuidador catálogos y empresas distribuidoras de dispositivos y ayudas técnicas, algunas de las cuales pueden ser dispensadas en la propia farmacia. Estos dispositivos no están diseñados específicamente para pacientes con ELA sino que se utilizan los ya comercializados para otro tipo de patología y se adaptan a las necesidades de los pacientes por lo que no siempre su utilización será un éxito.

Las ayudas técnicas más utilizadas son:

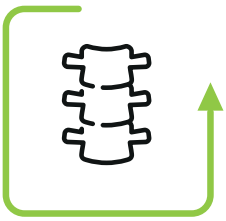


- Cubiertos adaptados y vasos con tetina para ayudar a la alimentación
- Inspirómetros para realizar ejercicios de respiración
- Respiradores y accesorios (mascarillas, filtros, etc...)
- Humidificador
- Cama articulada y grúas de transferencia
- Colchón anti-escaras
- Silla de ruedas



- Sillas para la ducha
- Elevadores para el WC que permitan sentarse y levantarse con más facilidad
- Asideras que permitan la sujeción en el baño

- Muletas, bastones o andadores para facilitar la movilidad
- Férulas antiequino



- Collarines cervicales para el control de la cabeza
- Amplificadores de voz y avisadores acústicos

Además desde la farmacia comunitaria se podrán recomendar productos sanitarios como apósitos protectores para disminuir las ulceras cutáneas por el uso de mascarillas, gasas y esparadrapos antialérgicos para tapar la sonda nasogástrica, pañales absorbentes, colectores de orina o sondas cuando se produzca incontinencia, esponjas jabonosas para realizar el aseo en cama cuando el paciente ya no se puede desplazar al baño, etc.

b.iii. Recomendaciones de Tecnología y ayudas para la comunicación

Las ayudas de comunicación de "alta tecnología" van a ser todas las que utilizan de un modo u otro electricidad o baterías. Varían enormemente tanto en funcionamiento como en qué es lo que se puede alcanzar con cada una. Esquemáticamente podemos encontrarnos con:

Amplificadores de voz: si la dicción es clara pero insuficiente en cuanto a su tono, estos dispositivos portátiles pueden ayudar mucho a aumentar el volumen de la voz. Se recomiendan micrófonos, dentro de los disponibles, que se asienten en la cabeza, en la mano o que se puedan apoyar en la ropa mediante clips.

Ayudas a la Comunicación de Expresión de la Voz (VOCAs): son las ayudas que expresan oralmente un texto escrito. Se puede seleccionar una palabra, un símbolo, letras e incluso frases con el dedo, o en su caso, con un teclado, un puntero (fácil de instalar en barbilla), un ratón adaptado, un mando vertical tipo joystick, un interruptor o lo más avanzado y muy útil en los pacientes con ELA (pues la mayoría conservan las neuronas motoras que inervan los músculos oculares) un trazador ocular.

Sistemas basados en ordenadores: son programas que se distribuyen en un amplio rango de estilos y varían enormemente en complejidad, tanto de uso como de estructura. Disponibles para todos los sistemas (ordenador personal, portátil, tableta, teléfono inteligente, etc…).

Además de tener la opción de emisión de voz, estos sistemas se pueden adaptar de forma muy específica a cada usuario (por ejemplo, se puede tener en pantalla un conjunto de palabras propio, las más utilizadas por la persona en cuestión). Pueden ser operados desde diferentes partes del cuerpo utilizando igualmente los distintos tipos de activadores que en el caso anterior (teclados, punteros, ratones, mandos verticales, interruptores, etc.).

Programas de escritura: si se tiene dificultad en el manejo de los dedos debido a la debilidad de brazos y manos, pero aún se mantiene la voz, estos programas pueden ayudar a transformar la dicción en escritura para comunicaciones tipo correos electrónicos o textos elaborados por el usuario. Habitualmente tanto los ordenadores, como los teléfonos inteligentes y las tabletas tienen esta función incorporada en sus procesadores de texto.

c. Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales (SPFA)

La proximidad y accesibilidad del farmacéutico y la farmacia comunitaria para el paciente con ELA facilita la prestación de una labor asistencial desde la dispensación, la indicación farmacéutica en aspectos nutricionales, higiénicos, o de ayudas técnicas y el seguimiento farmacoterapéutico.

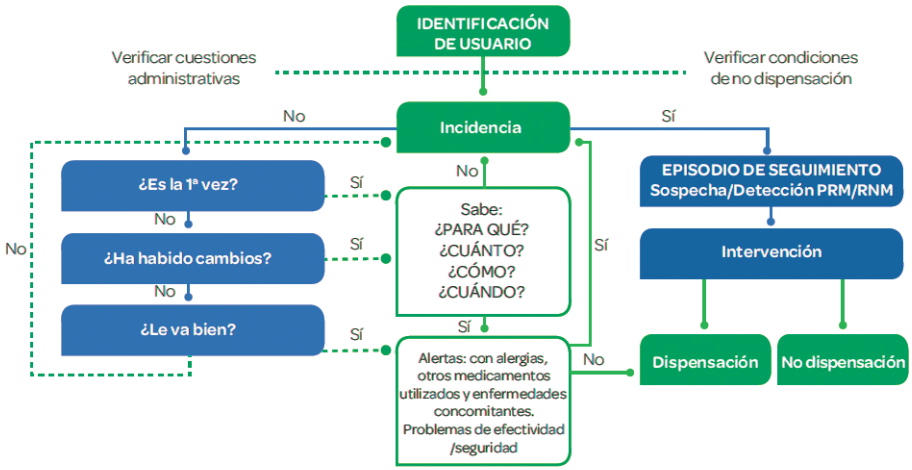
Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria (AF-FC) consensuó en 2015 la definición de los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales de Farmacia Comunitaria (SPFA) como "aquellas actividades sanitarias prestadas desde la FC por un farmacéutico que emplea sus competencias profesionales para la prevención de la enfermedad y la mejora tanto de la salud de la población como la de los destinatarios de los medicamentos y productos sanitarios, desempeñando un papel activo en la optimización del proceso de uso y de los resultados de los tratamientos" (16).

Dichas actividades, alineadas con los objetivos generales del sistema sanitario, tienen entidad propia, con definición, fines, procedimientos y sistemas de documentación, que permiten su evaluación y retribución, garantizando su universalidad, continuidad y sostenibilidad.

Dentro de los SPFA en el caso del tratamiento de la ELA cobran especial protagonismo la dispensación, la indicación farmacéutica y el seguimiento farmacoterapéutico. Además no podremos olvidarnos de la adherencia terapéutica y la farmacovigilancia.

Como ya se ha comentado el único fármaco neuromodulador de la enfermedad, el riluzol, es de dispensación hospitalaria, pero todos aquellos fármacos para tratar los diferentes síntomas de la enfermedad son dispensados desde las farmacias comunitarias. El **Servicio de Dispensación** está definido como *"el servicio profesional del farmacéutico encaminado a garantizar, tras una evaluación individual, que los pacientes reciban y utilicen los medicamentos de forma adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis precisas según sus requerimientos individuales, durante el periodo de tiempo adecuado, con la información para su correcto proceso de uso y de acuerdo a la normativa vigente"* (15).

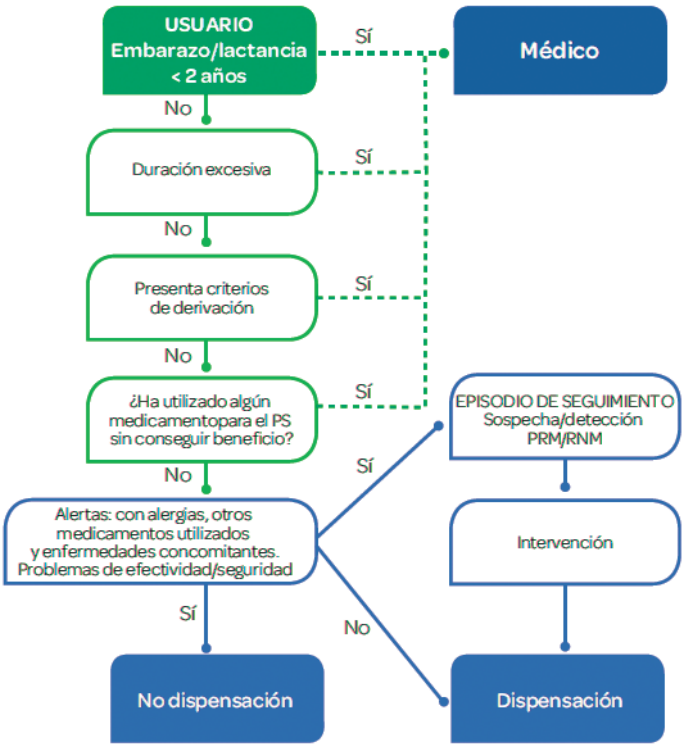
Durante la dispensación, el farmacéutico debe evaluar que la prescripción del medicamento se corresponde con las necesidades del paciente, verificando que no existen condiciones para la no dispensación del mismo y teniendo en cuenta que los pacientes de ELA son polimedicados.



Fuente: Guía Práctica para los Servicios de Atención Farmacéutica en la Farmacia Comunitaria, mayo de 2010. Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria, panel de expertos[3].

Según va avanzando la enfermedad, debido a las condiciones del paciente, es frecuente que un familiar próximo o cuidador se encargue de recoger la medicación.

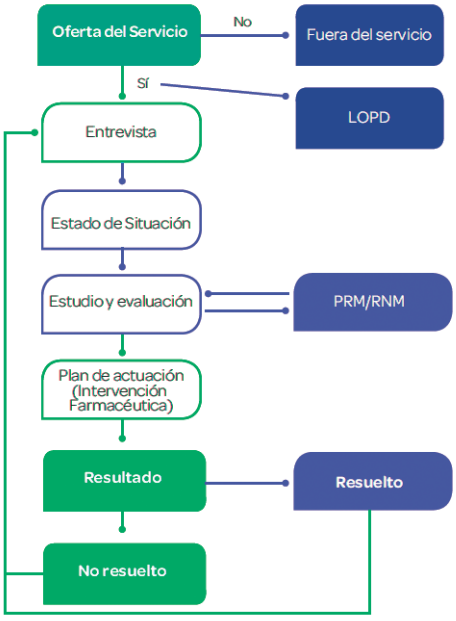
Además de los medicamentos sujetos a prescripción médica, en muchas ocasiones el propio paciente o el cuidador solicitará consejo al farmacéutico sobre los diferentes síntomas que van apareciendo o sobre ciertas ayudas técnicas que, como ya hemos comentado, los pacientes irán necesitando para facilitar su movilidad o mejorar su calidad de vida. En este caso el farmacéutico prestará el **Servicio de Indicación Farmacéutica** definido como *"el servicio profesional prestado ante la demanda de un paciente o usuario que llega a la farmacia sin saber qué medicamento debe adquirir y solicita al farmacéutico el remedio más adecuado para un Problema de Salud (PS) concreto. Si el servicio requiere la dispensación de un medicamento, se realizará de acuerdo a la definición anterior"* (15).



Fuente: Guía Práctica para los Servicios de Atención Farmacéutica en la Farmacia comunitaria, mayo de 2010. Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria, panel de expertos[3].

Mediante indicación farmacéutica podremos recomendar espesantes para aumentar la consistencia de los alimentos y evitar atragantamientos o suplementos nutricionales orales para conseguir alcanzar los requerimientos calóricos necesarios cuando la ingesta oral es insuficiente. Otros productos de indicación farmacéutica serán fibra, suplementos nutricionales o vitamina D para paliar los primeros síntomas musculares.

Por otro lado puede ser muy útil prestar a estos pacientes el **Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT),** definido por Foro AF-FC como *"el servicio profesional que tiene como objetivo la detección de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM), para la prevención y resolución de Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). Este servicio implica un compromiso, y debe proveerse de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente"* (15).



Fuente: Guía Práctica para los Servicios de Atención Farmacéutica en la Farmacia comunitaria, mayo de 2010. Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria, panel de expertos[3].

A la hora de realizar el Servicio de SFT hay que tener en cuenta las características especiales de los pacientes con ELA y las dificultades que puede plantear para ellos el compromiso que requiere este Servicio. Por otro lado, el paciente con ELA suele estar polimedicado y presentar otras comorbilidades por lo que será muy importante analizar los posibles PRM y RNM de todos los medicamentos prescritos por el médico.

Además durante este Servicio se deberán evaluar los diferentes signos y síntomas de la enfermedad para ir viendo la evolución y colaborar con el médico en la instauración de tratamiento para nuevos síntomas que vayan apareciendo. Desde la farmacia comunitaria podremos evaluar la presencia de sialorrea, disfagia, pérdida de peso, alteraciones del lenguaje, estreñimiento, etc… además de prestar atención a las demandas que los pacientes puedan tener, debido a la cercanía y confianza que el farmacéutico presenta.

Una herramienta útil para obtener la información necesaria para este Servicio sería incluir a los cuidadores, ya que son estos quienes conocen al paciente y su evolución en el día a día, detectan nuevas situaciones y observan las reacciones frente a un cambio de medicación o pauta terapéutica.

El Servicio de SFT debe ofrecerse con la máxima eficiencia posible, para ello debe estar adecuadamente documentado y protocolizado, a la vez que sus resultados deben ser evaluables. Así, este Servicio se inicia con la aceptación del paciente, que deberá firmar la hoja de Consentimiento Informado, según lo dispuesto en la Ley de Protección de Datos Personales. En caso de estadios graves de la ELA, el consentimiento lo firmará el tutor legal del enfermo.

El procedimiento comienza con una entrevista con el paciente en la que se recogen todos los datos básicos, alergias/intolerancias, problemas de salud, tratamientos farmacológicos, estilo de vida y parámetros biológicos. Una vez recogidos estos datos, se plantea el Estudio de Situación con el objetivo de estudiar pormenorizadamente cada tratamiento y analizar la situación. Este análisis permitirá identificar posibles PRM, evaluar RNM y proponer las correspondientes intervenciones para prevenir o resolver los problemas de salud no controlados. Finalmente deben evaluarse los resultados obtenidos.

Como ya se ha comentado, el único fármaco autorizado expresamente para el tratamiento de la ELA es el riluzol, que no es especialmente tóxico, siendo raros los efectos adversos graves; no obstante, algunos efectos adversos menos relevantes clínicamente pueden ser bastante comunes por lo que podrán aparecer fatiga, astenia, náuseas y una elevación de los niveles de transamisasas. Con menor frecuencia (1-10%) pueden aparecer diarrea, dolor abdominal, vómitos, cefalea, mareos, parestesia, somnolencia y dolor. Por tanto habrá que tenerlos en cuenta en la evaluación del paciente.

Durante la realización del Servicio será interesante recomendar a los pacientes la utilización de Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD). Estos dispositivos pueden ser muy útiles para estos pacientes debido a su polimedicación, que normalmente se acompaña con pautas posológicas complicadas y para facilitar una adecuada adherencia al tratamiento de los medicamentos prescritos por el médico.

Además de recomendar la utilización de SPD, el farmacéutico deberá asegurarse que el paciente toma la medicación de manera correcta, ya que únicamente así será efectivo. Para ello podrá prestar a estos pacientes el **Servicio de Adherencia Terapéutica**, definido por Foro AF-FC como *"el servicio profesional en el que el farmacéutico, mediante su intervención, colabora activamente con el paciente para que, de forma voluntaria, siga las recomendaciones del agente sanitario en relación con el adecuado proceso de uso de los medicamentos y productos de salud, con los hábitos higiénico-dietéticos y/o con el estilo de vida, para conseguir los resultados esperados en la salud del paciente"* (16).

Dada la complejidad y el origen multifactorial de la no adherencia, es importante orientar la intervención realizada por el farmacéutico hacia la causa específica que origina dicha falta de adherencia, de manera personalizada para que se ajuste a cada paciente. En estadios avanzados de la enfermedad la falta de adherencia se relaciona con la dificultad que tienen los pacientes para deglutir. En estas situaciones puede plantearse adaptar las formas sólidas y convertirlas en preparaciones de fácil deglución; sin embargo no todas las formas farmacéuticas podrán triturarse o adaptarse (formas retardadas, sublinguales, de cubierta entérica y cápsulas de gelatina blanda).

Si durante la prestación de estos servicios se detecta alguna Reacción Adversa a alguno de los tratamientos del paciente, el farmacéutico deberá notificarlo al Centro Autonómico de Farmacovigilancia que corresponda en el siguiente enlace:
www.notificaRAM.es.
El propio paciente o cuidador también pueden notificarlas.

d. Asesoramiento a pacientes y cuidadores

La figura del cuidador es imprescindible para los enfermos de ELA. Sin embargo, a día de hoy en España, pocas familias se pueden permitir contratar a cuidadores externos y es un familiar quien la asume. La figura del cuidador no fue reconocida en nuestro país hasta la entrada en vigor en enero del 2007 de La Ley 39/2006 de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de Dependencia.

La discapacidad y la dependencia son dos conceptos que han adquirido una gran relevancia en los últimos años. La discapacidad es una limitación física, sensorial o psíquica para las actividades de la vida diaria debida a una deficiencia que incapacita total o parcialmente a la persona que la sufre, y su consecuencia es la dependencia. Una persona es dependiente cuando no puede realizar sin ayuda alguna de las actividades cotidianas.

A pesar de que la mayor parte de los afectados de ELA presentan un elevado grado de discapacidad física, un tercio de los afectados de ELA dispone de un único cuidador, que normalmente es una mujer (75%), habitualmente la pareja, hijas o madres. Por tanto, en la mayoría de casos en nuestro país, es un familiar no profesional quien se encarga de los cuidados de los afectados de ELA, y únicamente un 5,6% dispone de un cuidador principal contratado (5).

El cuidador principal es fundamental, pues es el informador clave, quien supervisa, provee los cuidados y administra los tratamientos prescritos, y quien participa activamente en la toma de decisiones.

De ahí la relevancia del rol del cuidador y la necesidad de vigilar su sobrecarga. Para evitarla el farmacéutico podrá recomendarle ciertas pautas:

- Tomarse un descanso en su rutina diaria

- Reforzar sus relaciones con otros miembros de la familia y amigos que actúen de soporte para el cuidador principal

- Acudir a grupos de autoayuda o terapia de grupo donde compartir experiencias

- Establecer tareas prioritarias ya que no siempre podrá realizarlo todo

- Realizar actividades gratificantes para uno mismo que le ayuden a recuperar energías

Desde las farmacias comunitarias se debe recordar al paciente y cuidador que por el momento no existe ningún tratamiento curativo para la ELA, aunque continuamente se van produciendo avances en el conocimiento de la enfermedad y de su tratamiento. Es importante informar sobre los objetivos globales de éste, que está enfocado a paliar los síntomas y a preservar durante el mayor tiempo posible la funcionalidad cotidiana del paciente; asimismo, se pretende prevenir o paliar los efectos psicológicos que la enfermedad provoca sobre el estado de ánimo de los pacientes, que irán viendo cómo se va anulando progresivamente su autonomía motora, su capacidad de comunicación oral, la deglución de alimentos y bebidas, e incluso la respiración, pero manteniéndose intactos en la gran mayoría de ellos los sentidos, el intelecto y los músculos de los ojos, lo que les hace plenamente conscientes de la evolución de su enfermedad.

Para favorecer la autonomía para vestirse es importante simplificar al máximo las opciones de vestuario, utilizando ropa sencilla y cómoda, sustituyendo botones, cremalleras y cordones, por velcros y gomas. La actividad física y los paseos diarios aminoran la alteración del ritmo circadiano y el ejercicio físico aeróbico moderado mejora la coordinación, el estado de ánimo, el insomnio y las relaciones sociales.

Debe recordársele al cuidador que, especialmente durante las fases avanzadas de la enfermedad, algunos pacientes pueden padecer ciertas formas de demencia, lo que aconseja mantener el contacto visual, evitando colocarse demasiado lejos o demasiado cerca del paciente, recurriendo al contacto físico cuando sea preciso para mantener la atención. En cualquier caso, debido a las notables limitaciones de comunicación que presentan (disfonía, disartria), es muy importante no tener prisa en las respuestas y nunca mostrarse agresivo.

11.
¿Dónde acudir?

11. ¿Dónde acudir?

a. Unidades especializadas de ELA. Hospitales de referencia

Aunque la ELA debe atenderse en los servicios de neurología comunitarios, es importante la existencia de unidades expertas de ELA para, entre otras funciones, garantizar una segunda opinión, que evite el retraso diagnóstico en casos complejos y pueda ofrecer o asesorar en la oferta de técnicas neurológicas, neurofisiológicas, neumológicas (Ventilación Mecánica Asistida), digestivas (gastrostomía), nutricionales y rehabilitadoras (fisioterapia y logopedia).

Las unidades clínicas dedicadas al manejo de la ELA están compuestas por un equipo experto de neurólogos que coordina al resto de especialidades que participan en el seguimiento/tratamiento del paciente: neumología, cardiología, rehabilitación, traumatología, otorrinolaringología, nutrición, genética, fisioterapia, servicios sociales, psiquiatría etc. Habitualmente compaginan la labor asistencial con la docencia y la investigación.

En estas unidades especializadas, todos los especialistas evalúan al paciente en régimen de cita única y en el mismo espacio. Además todos registrarán su evaluación en una hoja común de la Historia Clínica para evitar evaluaciones reiterativas al paciente y así emitir un informe único.

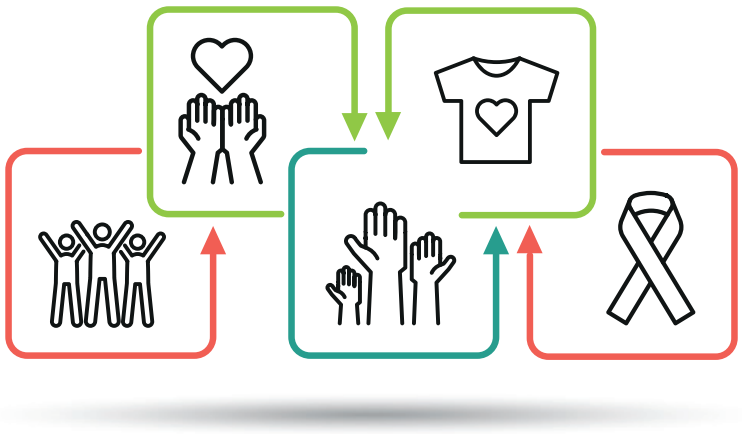
En 2006 se creó de manera oficial la Unidad de ELA y Otras Enfermedades de la Motoneurona del Hospital Carlos III, la primera Unidad en España. Para más información, puedes descargar el Informe Observatorio de la Fundación Luzón sobre la ELA
www.ffluzon.org/iniciativas/observatorio/

b. Organizaciones de lucha contra la ELA

Las entidades juegan un papel muy importante en la orientación y apoyo a las personas enfermas y sus familiares, así como en el fomento de cualquier investigación relacionada con la ELA (terapéutica, genética, farmacológica, biomédica, etc.). Es importante aconsejar al cuidador y al propio paciente sobre la conveniencia de integrarse en alguna de ellas, ya que les ayudará a orientarse dentro de la complicada situación que están viviendo y a informarse sobre los recursos, ayudas y servicios disponibles cerca de su lugar de residencia.

Estas entidades ofertan una amplia cartera de servicios, a domicilio y en sus propias sedes, como psicología, fisioterapia, logopedia, trabajo social, banco de ayudas o préstamo de productos de apoyo para la autonomía o voluntariado. También promueven la información y orientación sobre los recursos sociales públicos existentes, asesoramiento y apoyo psicológico a la familia a la hora de afrontar la enfermedad, información sobre los avances en investigación y ensayos clínicos en marcha.

En la actualidad, existen varias entidades de ámbito nacional y otras a nivel autonómico que prestan estos servicios a personas con ELA y a sus familiares.



Asociación	Logo	CCAA	Web
Fundación Francisco Luzón		Estatal	www.ffluzon.org
Plataforma de Afectados de ELA		Estatal	www.plataformaafectadosela.org
Asociación Española de ELA. ADELA		Estatal	www.adelaweb.org
Fundela		Estatal	www.fundela.es
Asociación ELA Andalucía		Andalucía	www.elaandalucia.es
AraELA. Asociación Aragonesa de Esclerosis Lateral Amiotrófica		Aragón	www.araela.org
ELA Principado		Principado de Asturias	www.ela-principado.es
ADELA Comunidad Valenciana. ADELA CV		Comunidad Valenciana	www.adela-cv.org
CanELA. Asociación Cántabra de Esclerosis Lateral Amiotrófica		Cantabria	www.facebook.com/AsociacionCanELA
Fundació Catalana d´Esclerosi Lateral Amiotròfica Miquel Valls		Cataluña	www.fundaciomiquelvalls.org/es
AdELAnte Castilla La Mancha		Castilla la Mancha	www.adelantelr.com
Asociación de Afectados por la Esclerosis Lateral Amiotrófica de Castilla y León. ELACyL		Castilla y León	www.elacyl.org
ELA Extremadura		Extremadura	
AgaELA. Asociación Galega de Afectados de Esclerosis Lateral Amiotrófica		Galicia	www.agaela.es
ADELA Madrid		Madrid	www.adelaweb.org
ELA Región de Murcia		Murcia	-
Asociación de Esclerosis Lateral Amiotrófica de Navarra. AdELA Navarra		Navarra	www.cocemfenavarra.es/entidades/adela
Asociación de Esclerosis Lateral Amiotrófica de Euskal Herria. ADELA Euskal Herria		País Vasco	www.adelaeuskalherria.com
ELA Islas Baleares		Baleares	-

Fuente: *Fundación Luzón.*

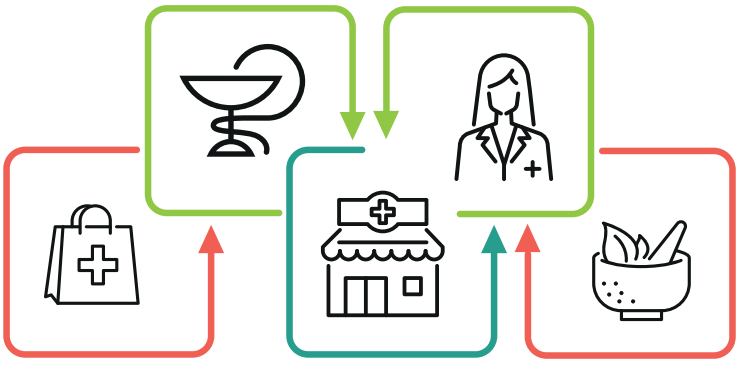
c. Función social de la Farmacia Comunitaria

Al ser la ELA una enfermedad rara, hace que genere en los afectados y/o sus cuidadores una sensación de soledad y de exclusión social. La principal consecuencia de la pérdida del control de los movimientos voluntarios es la progresiva dependencia del cuidador, que ocasiona en el paciente sentimientos de inutilidad, frustración y amargura.

Cuando el cuidador es un familiar es muy probable que tenga que reducir su jornada laboral o incluso abandonar su puesto de trabajo. Además, en ocasiones, será necesario un cambio de domicilio debido a los problemas de movilidad, o en su defecto, verse obligado a realizar obras en dicho domicilio.

El soporte económico, sanitario, social y emocional por parte de los servicios sociales públicos y las asociaciones de pacientes son fundamentales en el proceso de la enfermedad.

Desde las farmacias comunitarias se pueden realizar funciones sociales de información, orientación al ciudadano, campañas de sensibilización social de la enfermedad, colaboración en iniciativas sociales de promoción y organización de voluntariado, etc... para intentar reducir esa sensación de exclusión social.



12. Bibliografía

12. Bibliografía

1. Documento de Consenso para la atención a los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud y Bienestar Social. Junta de Andalucía, actualización 2017.

2. A. Camacho, J. Esteban, C. Paradas. Informe de la Fundación Del Cerebro sobre el impacto social de la esclerosis lateral amiotrófica y las enfermedades neuromusculares
www.fundaciondelcerebro.es/docs/INFORME_ELA.pdf

3. Punto farmacológico nº75.
Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
www.portalfarma.com/Profesionales/comunicacionesprofesionales/informes-tecnico-profesionales/Documents/Informe_ELA_PF75.pdf

4. Ministerio Sanidad y Política Social.
Guía para la atención de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en España. Madrid; 2009.

5. Fundación Luzón. La ELA: una realidad ignorada. 2017.
www.ffluzon.org/wp-content/uploads/2017/03/La-ELA-una-realidad-ignorada-A4-web.pdf

6. Jesús S. Mora, Teresa Salas, Lourdes Iváñez, María Luisa Fajardo, Francisco Hurtado, Saúl Marín, et al. Situación Asistencial Sanitaria y Social de Pacientes con ELA: I. Proceso Diagnóstico y Asistencia Neurológica. www.fundela.es; 2008; www.fundela.es/documentacion/publicaciones/general/situacionasistencial-sanitaria-y-social-de-pacientes-con-ela-i-proceso-diagnostico-y-asistencianeu/

7. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. 2016.

8. Teresa Salas Campos, Francisco Rodríguez-Santos, Jesús Esteban, Pilar Cordero Vázquez, Jesús S. Mora Pardina, & Alejandra Cano Carmona. Adaptación española de la escala revisada de valoración funcional de la esclerosis lateral amiotrófica (ALSFRS-R) www.fundela.es/FilesRepo/L/9/C/W/pQqocrYNZt-adaptacionalsfrsr.pdf

9. Fármacos contra la ELA. Informe Fundación Luzón. www.ffluzon.org/farmacos-contra-la-ela-informe-fundacio-luzon/

10. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore D. Cochrane Database.

11. Carbonell, J. G. (2008). Minociclina para el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica: ¿neuroprotectora o neurotóxica? Reflexiones sobre otro fracaso de la medicina traslacional. Neurología: Publicación oficial de la Sociedad Española de Neurología, 23(8), 484-493.

12. Jonathan D. Glass, Vicki S. Hertzberg, Nicholas M. Boulis et al. Transplantation of spinal cord–derived neural stem cells for ALS. Neurology. 2016 Jul 26; 87(4): 392–400.

13. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis. European Journal of Neurology 2012, 19: 360–375

14. National Clinical Guidance Center. Motor neurone disease: assessment and management. NICE guideline NG42. Methods, evidence, and recommendations. February 2016.

15. Guía Práctica para los Servicios de Atención Farmacéutica en la Farmacia Comunitaria. Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia comunitaria. Mayo, 2010.
www.portalfarma.com/inicio/serviciosprofesionales//forofarmaciacomunitaria/Documents/ATFC_Guia%20FORO.pdf

16. Sexto comunicado Foro AF-FC. Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales: definición y clasificación. Panorama Actual del Medicamento. 2016; 40(395):709-11.

LA ELA
UNA REALIDAD IGNORADA

Tu farmacéutico Te acompaña

Una iniciativa de:

FUNDACIÓN LUZÓN
UNIDOS CONTRA LA ELA

CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS