



Universidad
de La Laguna

COMPLICACIONES CLÍNICAS DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA AL FINAL DE LA VIDA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Autora: Amaya González González

Tutor: Fernando I. Montón Álvarez

Co-tutor: Miguel Ángel Benítez Rosario

Facultad de Ciencias de la Salud. Grado en Medicina. Curso 2019-2020

Servicio de Neurología del HUNSCa

Servicio de Soporte y Cuidados Paliativos del HUNSCa

Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria

ÍNDICE

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	3
ABSTRACT AND KEY WORDS	4
JUSTIFICACIÓN	5
OBJETIVOS	5
OBJETIVO PRINCIPAL:	5
OBJETIVOS SECUNDARIOS:	5
INTRODUCCIÓN	6
MATERIAL Y MÉTODOS	13
DISEÑO DEL ESTUDIO	13
SUJETOS DEL ESTUDIO	13
FUENTE Y RECOGIDA DE DATOS.....	13
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	13
VARIABLES DEL ESTUDIO	13
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS.....	17
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIÓN	32
¿QUÉ HE APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?	32
BIBLIOGRAFÍA	33
ANEXO:	37

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Justificación: La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa incurable que evoluciona a la muerte. La escasez de información referente a la evolución justifica la realización del estudio.

Objetivo: Describir las complicaciones de la fase terminal de la ELA.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo de pacientes con ELA atendidos por la Unidad de Cuidados Paliativos del Hospital Universitario N^a S^a de la Candelaria (HUNSCa), fallecidos en los años 2018 y 2019. Se recogió de las historias clínicas información sobre la presencia de complicaciones no motoras. La X², con la corrección de Fisher, y la U de Mann Whitney, se usaron en el análisis de la asociación estadística entre variables, considerada si $p < 0.05$.

Resultados: Se incluyeron 20 pacientes. El dolor estuvo presente en el 80% de los pacientes, mayoritariamente de origen osteomuscular (62.5%). La disnea afectó al 85%. De estos, 52.9% recibió Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI), y un 82.3% opioides. El estreñimiento fue detectado en 70%, pero sin asociarse significativamente a ninguna complicación. La presencia de trastornos de ansiedad y depresión fue descrita en el 50% y 60% de los pacientes, respectivamente. El tratamiento prescrito fue neurolépticos atípicos o la combinación de neurolépticos y antidepresivos, en un 30% de pacientes respectivamente. La demencia fue detectada en el 25% de los casos. El 30% de los casos presentó delirium en los últimos días de su vida.

Conclusión: Las complicaciones no motoras, como el dolor, disnea, alteraciones emocionales y cognitivas, y estreñimiento son frecuentes en la ELA avanzada.

Palabras Clave: ELA, Enfermedad Neurodegenerativa, Dolor, Disnea, Cuidados paliativos, Enfermedad de Motoneurona.

ABSTRACT AND KEY WORDS

Justification: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is an incurable neurodegenerative disease that progresses to death. There are poor data regarding its evolution so more research in this field is needed.

Objective: To describe the complications of the terminal stage of ALS.

Material and Methods: We carried out a retrospective study of ALS dead patients in 2008 and 2019 who were attended by Palliative Care Unit of the Hospital Universitario N^o S^a de la Candelaria (HUNSCa). Variables of non-motor complications were collected from the clinical records. The χ^2 , with Fisher's correction, and the U of Mann Whitney, were used in the analysis of the statistical association between variables, considered if $p < 0.05$.

Results: Twenty patients were included. Pain was present in 80% of patients, mostly of musculoskeletal origin (62.5%). Dyspnea affected 85%. Of these, 52.9% received Non-Invasive Mechanical Ventilation (NIV), and an 82.3% opioid treatment. Constipation was detected in 70%, but it was not significantly associated with any complications. Anxiety and depression disorders were described in 50% and 60% of patients, respectively. Atypical neuroleptics or the combination of neuroleptics and antidepressants, were prescribed in 30% of patients, respectively. Dementia was detected in 25% of the cases. Delirium was detected in 30% of cases in the last days of life.

Conclusion: Non-motor complications such as pain, dyspnea, emotional and cognitive disorders, and constipation are frequent in advanced ALS.

Keywords: ALS, Neurodegenerative Disease, Pain, Dyspnea, Palliative care, MND.

JUSTIFICACIÓN

La desigual organización de los dispositivos asistenciales de las personas con ELA, y su baja incidencia han sido los elementos limitantes para disponer de suficiente información como para describir el mapa de las complicaciones que aparecen al final de la vida en la Esclerosis Lateral Amiotrófica. Así, no se dispone de muchos datos sobre las complicaciones que presentan las personas con ELA en los últimos meses de vida. Están, por tanto, justificadas aquellas investigaciones que intenten describir las complicaciones de la ELA en estadios avanzados y su repercusión en la calidad de vida de las personas afectadas. Esta información podría mejorar la distribución y preparación de los recursos asistenciales.

OBJETIVOS

Objetivo principal:

Describir la presentación y evolución de las complicaciones no motoras de la fase terminal de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), que justificaron la intervención de la Unidad de Soporte y Cuidados Paliativos para su control.

Objetivos Secundarios:

- Describir, en la fase avanzada de la ELA, la frecuencia y características de las complicaciones: respiratorias, digestivas, cognitivas, dolor y emocionales.
- Describir los tratamientos instaurados con objetivo paliativo y de control de síntomas.
- Describir la eficacia del tratamiento empleado para el control de los síntomas.

INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa de inicio en el adulto, que afecta primariamente a las neuronas motoras superior e inferior, y genera debilidad muscular progresiva.

Epidemiología

En Europa y América del Norte, la tasa de incidencia de ELA oscila entre 1,5 y 2,7 por 100.000 personas/año, mientras que la tasa de prevalencia varía entre 2,7 y 7,4 por 100.000 personas/año ^(1,2). La ELA se clasifica en la forma esporádica (90-95% de los casos), y la forma familiar (10-5%) de los casos. La relación existente entre hombre - mujer es de aproximadamente 1.3 a 1.5 para la ELA esporádica, aunque sin claras diferencias en el grupo de edad mayor de 70 años. La incidencia de ELA aumenta con la edad, especialmente después de los 40 años, y alcanza su punto máximo a los 74 años; disminuyendo a partir de entonces. ^(1,2,4)

Etiología

Actualmente se desconoce la etiología de la ELA pero existen diversas hipótesis que buscan explicar su origen. Varios mecanismos potenciales han sido propuestos, entre los que destacan: el procesamiento anormal de ARN, la toxicidad mediada por superoxidodismutasa uno (SOD1), la excitotoxicidad, trastornos del citoesqueleto, disfunción mitocondrial, e infecciones virales ^(1,2). En pacientes con historia familiar de ELA, es posible encontrar mutaciones anormales de los genes en el 60% de los casos, mientras que los pacientes sin antecedentes familiares de ELA también se encuentran mutaciones en el 10-20% de los casos ^(1,2).

Clasificación clínica de la ELA

Atrofia muscular progresiva: Es un trastorno progresivo de la neurona motora inferior (2ª Motoneurona). Algunos expertos creen que representa una forma de ELA. Cuando la

enfermedad permanece limitada a la neurona motora inferior, la supervivencia puede prolongarse en comparación con la ELA clásica ^(3,5).

Esclerosis lateral primaria: Es un trastorno aislado progresivo de la neurona motora superior (1ª Motoneurona). En comparación con la ELA clásica, se caracteriza por una progresión más lenta, menor de pérdida de peso y ausencia de afectación de la neurona motora inferior en la exploración o electromiografía en los primeros cuatro años después del inicio de los síntomas ^(3,4,5).

Parálisis bulbar progresiva: Es un trastorno progresivo de las neuronas motoras superior e inferior de los músculos craneales. Esta condición ocasionalmente puede limitarse al segmento bulbar, pero más comúnmente, los signos y síntomas de afectación de ambas neuronas motoras se extienden afectando a otros segmentos. Esto se conoce como ELA de inicio bulbar ^(3,4).

Síndrome de Vulpian Bernhart o del brazo inestable (también llamado diplegia amiotrófica braquial): Debilidad muscular progresiva por afectación de la neurona motora inferior y que afecta predominantemente a la zona proximal de los brazos ³. Por lo general, su comienzo es proximal y se extiende en forma distal hasta afectar la función del brazo y la mano, que se ven gravemente alteradas. A menudo es asimétrica ³.

Síndrome de la pierna inestable (también llamada variante pseudopolineurítica de la enfermedad de la ELA / neurona motora): Se caracteriza por una degeneración progresiva de la neurona motora inferior y una debilidad que comienza en la pierna distal ³.

Síndrome de ALS-plus: Clásicamente, la ELA ha sido considerada un trastorno que no incluye síntomas o signos fuera del sistema motor voluntario. Sin embargo, algunos pacientes tienen todas las características clínicas de la ELA junto con las características de otros trastornos como la demencia frontotemporal (FTD), la insuficiencia autonómica, el parkinsonismo, la parálisis de la mirada supra nuclear y/o la pérdida sensorial. Se considera que estos pacientes tienen síndrome de ALS-plus ^(3,5).

Presentación clínica

La pérdida de neuronas motoras produce los síntomas y signos clínicos primarios presentes en la ELA. Estos, pueden producir alteraciones que afectan las extremidades, la zona bulbar, axial, y a la función respiratoria. Este trastorno, produce una disfunción notablemente variable entre los individuos dependiendo de las diferencias en el sitio y el segmento (craneal, cervical, torácica o lumbosacra) de inicio, patrón y velocidad de propagación, y el grado de afectación de la motoneurona superior y/o inferior.

- *Síntomas de la motoneurona superior*: Se caracteriza por ⁶:
 - Lentitud de movimiento, falta de coordinación y rigidez con relativamente poca debilidad manifiesta, además de hiperreflexia de las articulaciones en fases más avanzadas. Destreza manual deficiente. Marcha espástica con pérdida del equilibrio y puede incluir espasmos flexores espontáneos de la pierna y clonus de las articulaciones, en especial el tobillo. Disartria espástica, tensión vocal con habla lenta. Disfagia que puede conducir a tos y asfixia. Labilidad emocional o síndrome pseudobulbar ^(4,6). Laringoespasma, con frecuencia por aspiración.
- *Síntomas de las neuronas motoras inferiores*: Su pérdida se manifiesta como ^(4,6):
 - Debilidad muscular (paresia), atrofia muscular, fasciculaciones y calambres musculares. Debilidad de la mano, debilidad del brazo proximal, afectando a la independencia del paciente. Debilidad muscular del pie e inestabilidad del tobillo que da como resultado tropiezos, una marcha abofeteada y caídas. También puede verse afectado el equilibrio. Disartria, disfagia, que resulta de la debilidad de la lengua o del constrictor de la faringe con la interrupción de la fase de la deglución. A menudo se manifiesta como tos y atragantamientos con los alimentos, líquidos o secreciones como la saliva o el moco. Puede que ocurran aspiraciones. Disnea progresiva con cantidades decrecientes de esfuerzo que culminan en disnea al hablar y en reposo, ortopnea y trastornos del sueño.

- Síntomas cognitivos: El patrón de deterioro cognitivo incluye problemas con la función ejecutiva, el lenguaje y la fluidez de la lectura, con conservación relativa de la memoria y la función visuoespacial. Los cambios de comportamiento comunes incluyen apatía, pérdida de simpatía/empatía, desinhibición y perseverancia. Aproximadamente el 15% de los pacientes con ELA cumplen con los criterios de demencia frontotemporal (DFT). Los datos retrospectivos sugieren que la ELA con DFT puede asociarse con una supervivencia más corta que la ELA con una función ejecutiva y conductual normal ⁶.
- Síntomas autonómicos: Aunque hasta aproximadamente el último lustro, no aparecía descrito que la ELA pudiese afectar al sistema nervioso autónomo, han comenzado a señalarse en la literatura científica síntomas que tienen que ver con su alteración. Se describen como de mayor frecuencia a medida que la enfermedad progresa. El estreñimiento ocurre con frecuencia y es probablemente multifactorial. Se ha demostrado la presencia de alteración de la motilidad colónica, así como deshidratación, producto de la disfagia de líquidos ocasionada por debilidad de la musculatura faríngea. Son también frecuentes la saciedad temprana y distensión, congruentes con el retraso del vaciamiento gástrico. La urgencia urinaria sin incontinencia es común ^(4,6).
- Déficit sensorial: En cuanto a la pérdida sensorial, estos pacientes generalmente niegan este síntoma y el examen físico no detecta la pérdida sensorial objetiva ^(4,6).
- Dolor: Se empezó a tener en cuenta hace 10 años, debido al concepto inicial de que la ELA es una enfermedad motora pura ^(6,7). Por tanto, la incidencia, severidad, mecanismos, y tratamiento del dolor son temas que no han sido abordados en su totalidad ^(7,9). Existe una gran variabilidad en cuanto a la localización, severidad y manifestaciones clínicas del dolor entre los individuos. Típicamente se han descrito distintos tipos de dolor en la ELA. El dolor primario de características neuropáticas y

el dolor secundario de carácter nociceptivo que se desarrolla a medida que progresa la enfermedad ^(6,7). Algunos pacientes refieren dolor difuso de origen desconocido, especialmente en la última fase de la enfermedad. Aunque en general es de intensidad leve a moderada, el dolor en las últimas etapas de la ELA puede ser lo suficientemente grave como para requerir tratamiento paliativo especializado ^(6,7).

No se dispone de muchos datos sobre las complicaciones que presentan las personas con ELA en los últimos meses de vida. Ello es producto, fundamentalmente a que, tan solo recientemente, no existían unidades o equipos sanitarios que realizaran el seguimiento de estas personas hasta los últimos momentos de su vida. Así, la inclusión de las personas afectadas por una ELA en equipos multidisciplinarios en los que se integran programas de cuidados paliativos, permite conocer y tratar las complicaciones que presentan estas personas.

Tratamiento

Hasta la fecha la ELA es una enfermedad degenerativa que no tiene cura. Es por ello que en lo referente al tratamiento es necesario un enfoque multidisciplinar ⁹.

- Informar al paciente
- Manejo multidisciplinar: La atención multidisciplinaria puede mejorar la calidad de vida. Las directrices europeas señalan que la atención multidisciplinaria debe estar disponible para todas las personas afectadas por ELA con el objetivo de optimizar la prestación de atención médica, prolongar supervivencia y mejorar la calidad de vida ^(8,11). Se deben proporcionar cuidados paliativos en el momento del diagnóstico en relación con el manejo de los síntomas y el apoyo familiar. Los cuidados paliativos tienen como objetivo mejorar la calidad de vida en todas las etapas de la enfermedad y no tienen que limitarse a la atención al final de la vida ^(8,9).
- Manejo Respiratorio: Los pacientes con ELA deben someterse a una evaluación en serie de la función respiratoria cada tres meses a partir del momento del diagnóstico. Una disminución de la capacidad vital (VC) se asocia con síntomas respiratorios y un

riesgo significativo de insuficiencia respiratoria ^(8,11,12). La ventilación no invasiva con presión positiva (NPPV) es una opción terapéutica para muchos pacientes, pero cuando el objetivo es la supervivencia a largo plazo, se debe ofrecer ventilación invasiva. Además, los pacientes con ELA deben ser tratados con la vacuna antineumocócica y la vacuna anual contra la gripe influenza estacional ^(9,12).

- *Disfagia*: Para los pacientes con ELA que tienen disfagia sintomática, se recomienda la colocación de un tubo de gastrostomía, habitualmente mediante inserción percutánea (PEG) por sus menores complicaciones. Además, también cabe plantearse la PEG para aquellos que desarrollan una pérdida de peso significativa incluso en ausencia de disfagia. Para una seguridad óptima, el PEG debe colocarse antes de que el VC caiga a ≤ 50 % de lo previsto para su edad y peso ⁸.
- Entre los síntomas prominentes de la ELA abordados por las guías nacionales se encuentran: la disnea, el espasmo muscular, la espasticidad, la sialorrea y el afecto pseudobulbar. Igualmente importantes y potencialmente debilitantes son otros problemas asociados con la ELA. Estos incluyen disartria, debilidad muscular, deterioro funcional, pérdida de la deambulación, dolor, problemas para dormir y problemas psicoafectivos como la depresión. El tratamiento de casi ninguno de ellos ha sido abordado sistemáticamente mediante ensayos controlados aleatorios de alta calidad ^(8,10,12).

Pronóstico

La supervivencia media desde el momento del diagnóstico es de 3-5 años. Sin embargo, aproximadamente el 25%-30% de los pacientes están vivos a los 5 años del diagnóstico y hasta el 10% de los pacientes con ELA pueden vivir 10 años o más. La supervivencia más allá de 20 años es posible, pero rara y en parte depende de las decisiones de tratamiento tomadas por los pacientes y sus familias ^(8,9).

Los factores asociados con una supervivencia más favorable sin insuficiencia respiratoria incluyen: una edad más temprana en el inicio de los síntomas, un tiempo más prolongado desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, una puntuación más alta en la escala de clasificación funcional de la ELA, una capacidad vital forzada no alterada en la presentación, y un inicio de los síntomas en las extremidades en lugar de a nivel bulbar ⁸. La progresión de la enfermedad es individual para cada paciente y en ella intervienen diversos factores, aunque en todos los casos es progresiva y no existe cura en la actualidad ⁹.

La ELA, en las fases finales de la enfermedad, desarrolla complicaciones/síntomas generadores de sufrimiento similares a los que se aparecen en otras enfermedades en fase terminal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio Observacional de corte retrospectivo.

Sujetos del estudio

Se incluyeron todas las personas con ELA atendidas por la Unidad de Cuidados Paliativos (UCP) de Tenerife fallecidas entre los años 2018-2019 en los que existe constancia de registros en los últimos 6 meses.

Fuente y Recogida de datos

Historia clínica del paciente que incluyó la específica de los servicios de Neurología y Cuidados Paliativos. La historia clínica fue revisada sin que constara datos de identificación del-la paciente. Para ello, la información relevante de la historia clínica electrónica fue impresa por uno de los adjuntos de la Unidad de Cuidados Paliativos.

Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de Inclusión: Pacientes con diagnóstico de ELA fallecidos en los años 2018-2019 y que se les realizó seguimiento en la Unidad de Cuidados Paliativos de Tenerife.
- Criterios de Exclusión: Pacientes cuya historia no disponía de al menos el 75% de la información precisa para extraer las variables incluidas en el estudio.

VARIABLES DEL ESTUDIO

a) Independientes

- Sociodemográficas: edad y sexo.
- Variables Clínicas: Tipo de ELA, fecha del diagnóstico, fecha de fallecimiento, tiempo de seguimiento por la Unidad de Cuidados Paliativos.

b) Dependientes

Se recogieron los síntomas principales que justificaron la intervención de la Unidad de Soporte de Cuidados Paliativos para su control. Así, se recogió: la presencia, fecha de

aparición y duración de: dolor, disnea, estreñimiento, alteraciones emocionales (ansiedad, tristeza), alteraciones cognitivas (demencia, delirium), estreñimiento, así como la realización de sedación paliativa y la presencia de voluntades anticipadas (MAV). Estas complicaciones fueron recogidas como variables dependientes cuando persistían en el tiempo, superior a 3 semanas, y pudieron considerarse como complicaciones subagudas-crónicas consecuencia de la Esclerosis Lateral Amiotrófica.

La presencia y duración de estas complicaciones, se consideró cuando así constaba en la historia clínica, según los criterios diagnósticos habituales de los profesionales de la Unidad de Cuidados Paliativos. En todos los casos, se recogió el momento de su aparición respecto a la situación física y/o funcional del paciente y de su fallecimiento. La situación física fue clasificada en relación al grado de movilidad y la escala de severidad de la ELA (Revised ALS Functional Rating Scale: ALSFRS-R)^{13,14} cuando así constaba en la historia clínica.

- *Dolor*: Fue clasificado como: “Dolor Previo”, cuando su presencia fue descrita en la historia clínica previamente al diagnóstico de ELA o como “Dolor relacionado con la ELA”, cuando en la historia clínica se describía posteriormente al diagnóstico de ELA y atendiendo a lo descrito en la literatura científica como dolor atribuido a ELA⁷. Según sus características, o su tipificación en la historia clínica, el dolor se clasificó en neuropático y nociceptivo, y dentro de este, en osteomuscular y visceral (Anexo).
- *Disnea de reposo*: Se registró según su descripción de la historia clínica. También se recogió el uso de la Ventilación Mecánica no Invasiva y en relación a él, el motivo por el que se inició: disnea de reposo, alteraciones de la saturación nocturna de oxígeno, dificultades con el aclaramiento de las secreciones pulmonares o por la suma de las circunstancias previas.

- *Alteraciones emocionales:*

Fueron recogidas según su descripción en la historia clínica (ver Anexo). Las alteraciones emocionales fueron agrupadas, para favorecer el análisis, en: ansiedad, depresión y alteración mixta. La recogida de datos contempló, además, su presencia o no antes o después del diagnóstico de ELA, su severidad, método de diagnóstico y su potencial relación con el deterioro físico (según situación de movilidad y escala de severidad de ELA: ALSFRS-R) ^(13,14) en el momento del diagnóstico. También se relacionó con las complicaciones de la ELA: dolor, disnea (con/sin uso de VMNI), uso de sonda gástrica percutánea para alimentación, o suma de algunas o todas ellas.

- *Demencia:*

Variable recogida según su registro en la historia clínica, específicamente en la historia clínica del servicio de neurología, y en su defecto, en los registros de las unidades de paliativos. Su protocolo diagnóstico se describe en el Anexo, que se apoya en el uso del Montreal Cognitive Assessment ²⁰ (MoCA) e información de la familia, para el diagnóstico.

- *Delirium:*

Se recogió si fue registrado durante el seguimiento de la ELA (ver Anexo).

- *Estreñimiento:*

Se recogió su presencia, el momento de su aparición, su relación con el uso de opioides, VMNI y sonda gástrica de alimentación. Su intensidad fue caracterizada como estreñimiento o íleo paralítico, esto último si la descripción en la historia clínica incluía la disponibilidad de un estudio radiológico simple de abdomen compatible con ese diagnóstico (ver Anexo).

- *Sedación Paliativa:*

Se recogió si el paciente precisó sedación paliativa mantenida para el alivio de sufrimiento durante el proceso de morir, cuando en la historia clínica médica así se

especificaba. El motivo por el que se indicó la sedación fue clasificado en: disnea / insuficiencia respiratoria refractaria, delirium agitado del final o ambos. Se registraron el/los fármacos utilizados para ello y las dosis finales del mismo, si así figuraba en la historia clínica.

- Tratamientos farmacológicos instaurados con objetivo paliativo:
 - Analgésicos opioides. Tipo de opioide, momento de inicio del tratamiento respecto al fallecimiento y dosis diaria final (expresada en dosis equivalente de morfina diaria). En el caso de los opioides de tercer escalón analgésico de la OMS, el motivo de su uso fue clasificado en: iniciado por dolor, iniciado por disnea o indicado por ambos motivos.
 - Psicofármacos. Tipo de psicofármaco, tiempo transcurrido hasta el inicio del efecto y eficacia del efecto respecto a la indicación de su uso, según registro de la historia clínica. La eficacia fue clasificada según constaba en la historia clínica en: efecto leve, moderado, bueno. Se especificó en la recogida de datos la exposición a antidepresivos, benzodiacepinas y neurolépticos o a combinaciones de ellos.
- *Eficacia de los tratamientos:* Se recogió según los registros de la historia clínica, agrupándose en efectivo o no beneficio.
- *Presencia de documento de directrices avanzadas:* Se recogió si los pacientes manifestaron o no su consentimiento para la realización de VMNI, PEG o traqueostomía y si sus voluntades fueron recogidos ante notario o expresadas verbalmente y recogidas en la historia clínicas.

Consideraciones éticas

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki [revisión de Fortaleza (Brasil), octubre de 2013] y las Leyes y Reglamentos vigentes en Europa y España.

Dado el diseño de características retrospectivas del estudio, con extracción de datos de la historia clínica de pacientes fallecidos, no puede ser obtenido el consentimiento informado del paciente. No obstante, el personal responsable de realizar el trabajo de campo tuvo acceso a los datos de la historia clínica impresa, pero sin que ésta incluyera ninguna referencia a personas, por lo que se preserva el anonimato del paciente. Cada historia clínica impresa recibía un número que relacionaba la historia con la hoja de recogida de datos y la hoja de datos informática.

El diseño del estudio fue presentado al Comité Ético de Investigación quien se pronunció favorablemente respecto al cumplimiento de los estándares éticos de las investigaciones de estas características.

Análisis estadístico de los datos

Se realizó un análisis descriptivo de las variables utilizando las frecuencias absolutas y relativas, y medidas de distribución central, medianas, y valores mínimo y máximo. Se utilizaron los tests de la X^2 , con la corrección de Fisher, y la U Mann-Whitney para evaluar la relación entre variables no paramétricas. La asociación entre variables se consideró estadísticamente significativa para valores de $p < 0.05$. Se utilizó el SPSS 24, Chicago, SA, como software estadístico.

RESULTADOS

1. Descripción de la muestra:

En los años 2018 y 2019 fallecieron 22 pacientes en la Unidad de Cuidados Paliativos. De ellos, 20 cumplieron con los criterios de inclusión. Dos pacientes fueron descartados atendiendo a los criterios de exclusión referidos en la metodología.

El 65% (n=13) de pacientes estudiados son mujeres. La edad mínima al diagnóstico fue de 42 años y la edad máxima fue de 85 años, siendo la mediana de edad de 71 años. La mediana de edad en mujeres fue de 71 años y la de los hombres de 69 años.

Los pacientes procedían, en un 25 % de la Unidad Multidisciplinar de ELA del Hospital Universitario de Canarias (HUC) y el 75 % de la Unidad Multidisciplinar de ELA del Hospital Universitario Nuestra Sra Candelaria (HUNSCa).

La Tabla 1 describe el tipo de ELA que presentaron los pacientes, sin diferencias entre la presentación bulbar y la espinal. En la Tabla 2 se describen las complicaciones que fueron detectadas en los pacientes con ELA durante el seguimiento por la Unidad de Cuidados Paliativos.

Tabla 1. Diagnósticos de los pacientes incluidos en el estudio (n=20).

Tipo de ELA	Nº Pacientes	%
Predominio Bulbar	10	50
Predomino Espinal	10	50

Tabla 2. Descripción de las complicaciones relacionadas con la ELA que presentaron los pacientes durante el seguimiento clínico por la unidad de cuidados paliativos (n=20).

Complicación	Nº Pacientes	%
Disnea	17	85
Dolor	16	80
Estreñimiento	14	70
Depresión	12	60
Ansiedad	10	50
Delirium	6	30
Demencia	5	25

2. Presencia de Dolor :

Con respecto a la presencia de dolor, 16 pacientes (80 % de los estudiados) presentaron dolor relacionado con ELA. De ellos, el dolor relacionado con la ELA coexistió con dolor previo a la ELA en 7 pacientes (43.75 % de los estudiados). Entre los pacientes que presentaron dolor relacionado con la ELA, 11 (68.75%) fueron mujeres. La mediana de edad entre aquellos que no tuvieron dolor relacionado con ELA fue de 74.67, con una edad mínima de 68 años y máxima de 79. Por otro lado, en los pacientes con dolor relacionado con ELA se observó una mediana de edad de 71 años, con edad mínima de 42 y máxima de 85 años. No se detectó relación del dolor relacionado con la ELA y la edad.

Los tipos de dolor que manifestaron los pacientes con ELA se muestra en la Tabla 3; en ella se observa que el dolor más frecuente fue el osteomuscular (62.5% de los estudiados). La mediana del tiempo de aparición del dolor, fue 112.5 días antes del fallecimiento.

Por otro lado, en la Tabla 4 se recoge la situación funcional de los pacientes en el momento de diagnosticarse la presencia de dolor relacionado con la ELA. Se encontró que más de la mitad de los pacientes que mantenían la capacidad para deambular presentaron dolor.

Tabla 3. Tipos de dolor relacionados con la ELA (n=16)

Tipo de dolor	Nº Pacientes	%
Osteomuscular	10	62,5
Osteteomuscular y Neuropático	2	12,5
Osteteomuscular y Calambres	4	25

Tabla 4. Situación física de los pacientes en el momento de diagnosticarse la presencia de dolor relacionado con la ELA (n=16)

SITUACIÓN FÍSICA/FUNCIONAL	Nº Pacientes	%
Deambulan	9	56,25
Paraparesia	2	12,5
Tetraparesia	5	31,25

La Tabla 5 muestra el tratamiento del dolor utilizado por la Unidad de Cuidados Paliativos. Se observa que el uso de los opioides fue, en una gran mayoría, por la coexistencia de dolor y disnea, lo que representó el 66.6% de los casos del uso de opioides por dolor. Por otra parte, más del 40% (7/16) de los pacientes con dolor, recibieron como analgésicos fármacos del primer escalón de la OMS (AINE, paracetamol). No hubo ningún registro clínico que describiera la retirada de los opioides por efectos secundarios.

Tabla 5. Tratamientos analgésicos, según la escalera analgésica de la OMS, del dolor relacionado con la ELA (n=16)

TIPO DE TRATAMIENTO	Nº Pacientes	%
1º escalón	7	43,7
1º y 2º escalón	2	12,5
1º,2º y 3º escalón	2	12,5
3º escalón por Dolor y Disnea	4	25
1º y 2º escalón. NO Desea 3º escalón	1	6,25

Respecto al uso de opioides, este fue diverso, pero con uso mayor del Fentanilo que representó el 83.3% de los opioides, y menor de la morfina. Las dosis finales de opioides, expresadas en Dosis Diaria de Morfina Oral (DDMO) variaron entre 20 y 120 mg/día, con una mediana de 30 mg/día.

3. Presencia de Disnea y uso de Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI) :

Durante el estudio se registró disnea en 17 pacientes (85% de los estudiados), y estuvo ausente en los 3 restantes (15% de los estudiados). Los registros de las historias clínicas de la Unidad de Cuidados Paliativos muestran una mediana de 75 días de persistencia de la disnea antes del fallecimiento de los pacientes. En el 25% de los pacientes, con un seguimiento prolongado en esta unidad, constaba en la historia clínica la presencia de disnea 157 días o más, antes del fallecimiento.

En nuestra muestra se objetivó que la relación hombres/mujeres con disnea fue 7 vs 10; sin asociación significativa específica de la disnea con un sexo (test de Fisher; p=0,5). La situación física de los pacientes cuando apareció la disnea está reflejada en la Tabla 6. La tetraparesia fue la más frecuente, en casi 1 de cada 2 pacientes. En alrededor de 1 de cada 3, la disnea estuvo presente en sujetos que mantenían la deambulacion. Alrededor de 2/3 de los pacientes recibieron opioides como tratamiento paliativo de la disnea (Tabla 7).

Tabla 6. Situación física de los pacientes en el momento de diagnosticarse la presencia de disnea relacionado con la ELA (n=17).

Situación Física/funcional	Nº Pacientes	%
Deambula	5	29,41
Paraparesia	4	23,53
Tetraparesia	8	47,06

Tabla 7. Tratamiento farmacológico paliativo con opioides de la dificultad respiratoria en los pacientes con disnea (n=17).

NO OPIOIDES		OPIOIDES	
No Desea	No datos HC*	Solo por disnea	Aumento dosis del Opiode prescrito por dolor
1 (5,8%)	2 (11,7%)	12 (70,5%)	2 (11,7%)
3 (17,6%)		14 (82,3%)	

* HC = Historia clínica

La tabla 8 describe el uso de la VMNI en nuestro estudio. Se observa que solo un bajo porcentaje de pacientes no desearon la VMNI, y que en la cuarta parte de los pacientes con disnea no se instauró por mala evolución clínica.

Tabla 8. Motivos del uso de la Ventilación Mecánica No Invasiva por los pacientes que presentaron disnea (n=17).

MOTIVOS DE NO VMNI			VMNI
No Desea	Mala tolerancia	Mal pronóstico*	Por disnea
3 (17,6%)	1 (5,8%)	4 (23,5%)	9 (52,9%)
8 (47,05%)			9 (52,9%)

* situación clínica de insuficiencia respiratoria severa irreversible no subsidiaria de VMNI

4. Presencia de Estreñimiento :

El estreñimiento estuvo presente en 14 pacientes (70% de los estudiados). En cuanto al tipo de estreñimiento, se describió íleo paralítico en 3 pacientes (21.42 % de los estudiados) y únicamente estreñimiento en 11 pacientes (78.6% de los estudiados). En cuanto a la situación física presente en el momento de aparición del estreñimiento, el 28.6% de los pacientes presentaban paraparesia y tetraparesia un 21.4%; el 50% de los estudiados no tenían alteración de la deambulación.

No se encontró que el estreñimiento tuviera relación con el sexo (Test Fisher, $p=0.6$). La escasez de la muestra no permite evaluar la relación del estreñimiento con la edad. En cuanto al tiempo de aparición de los síntomas de estreñimiento en relación con la fecha de éxitus, se encontró que la mediana fue de 94.5 días antes del fallecimiento, siendo el máximo 254 días.

5. Ansiedad:

El 50% de los pacientes desarrollaron una alteración emocional compatible con ansiedad durante la enfermedad. De ellos 7 fueron mujeres. La ansiedad no se relaciona con la edad (test U Mann-Whitney; $p=0.7$). La ansiedad estuvo presente en una mediana de 74.5 (máximo 378) días antes del fallecimiento.

En el momento del diagnóstico, se registró paraparesia en el 30% de los pacientes y tetraparesia en el 20%, mientras que el 50% mantenía la deambulación. De los afectados, 4 pacientes (20%) mostraron datos de ansiedad severa, 7 de ansiedad moderada (35%).

Cuando se analizaron posibles causas relacionadas con la ansiedad recogidas en la historia clínica, en el 80% de los pacientes (8/10) su origen fue múltiple. Los problemas familiares fueron identificados específicamente como causa en 1 paciente, y el deterioro físico provocado por la ELA en otro.

En cuanto al tratamiento se utilizaron, neurolépticos de inicio o una combinación de antidepresivos y benzodiacepinas en el 30% de los pacientes, en ambos casos. Otros tratamientos prescritos fueron combinación de antidepresivos con benzodiacepinas y neurolépticos (20%), un solo antidepresivo (10%) y combinación de antidepresivos y neurolépticos (10%).

La impresión clínica del efecto fue de mejoría en 7 pacientes (80% de 10 pacientes con tratamiento farmacológico), sin respuesta beneficiosa en el resto.

6. Depresión:

El 60% de los pacientes desarrollaron una alteración emocional compatible con un trastorno depresivo durante la enfermedad. No se objetivó relación con el sexo. La depresión estuvo presente en una mediana de 325 días antes del fallecimiento; un 25% de los pacientes presentan depresión 915 días o más antes del fallecimiento. La depresión no se relaciona con la edad del paciente (test U Mann-Whitney $p=0,6$).

En la mayoría de los pacientes (58.3%) se relacionó la aparición de depresión con un origen multifactorial, incluyendo el deterioro físico, dependencia funcional, alteración de la calidad de vida, sentirse carga para el familiar, entre otros. En el 33.3% se relacionó con su deterioro físico y en el 8.3% restante con disfagia/tubo de gastrostomía. La intensidad de la depresión se clasificó como leve en 1 paciente y moderada en el 91.6% de los estudiados.

En relación al tratamiento, se utilizó con mayor frecuencia un solo antidepresivo (33.3%), seguido de la pauta de combinación de antidepresivo y neuroléptico en el 25% de los casos estudiados. Así mismo, también se emplearon neurolépticos de inicio (16.6%) y la

combinación de dos antidepresivos (16.6%), además de tratamiento no farmacológico (83.3%) mediante el psicólogo del Equipo de Atención Psicosocial (EAPS).

Un efecto beneficioso del tratamiento fue objetivado por los médicos responsables de la atención en el 41% de los pacientes tratados. No se registraron efectos en 2 pacientes (16.6%).

7. Deterioro Cognitivo

El 25% de los pacientes (5/20 personas) desarrollaron deterioro cognitivo durante la enfermedad. En 3 de estos pacientes (60% de los estudiados), el diagnóstico se realizó mediante la clínica sin apoyo de test, y en el resto de pacientes (40%) el diagnóstico se llevó a cabo mediante exploración clínica con el apoyo de test diagnósticos específicos.

8. Delirium

El 30% (6/20) de los pacientes desarrollaron delirium en los últimos días de la vida. En 1 de ellos el delirium fue de tipo hipoactivo (5% de los estudiados), en 2 el delirium fue de tipo hiperactivo (10%) y en 3 el delirium fue mixto (15%). Se registró una mediana de 10 días de debut de delirium antes del fallecimiento.

9. Intervención en el proceso de morir

Se dispuso de información sobre el proceso de morir en 16 pacientes. El 43% recibió sedación paliativa. El principal motivo de ella fue la insuficiencia respiratoria severa irreversible con disnea severa de reposo.

10. Presencia de voluntades anticipadas

Trece pacientes (65% de 20) disponían en su historia clínica de una descripción de sus voluntades anticipadas. Estas están descritas en la Tabla 9.

En 5 pacientes (35% de 20) no constaba en su historia clínica dato alguno respecto a las voluntades anticipadas, y en 2 presentaban documento oficial de voluntades anticipadas pero no describían específicamente deseos respecto al tratamiento de las complicaciones habituales, disnea y disfagia, de la ELA.

Tabla 9: Descripción de Voluntades Anticipadas (n=13).

VOLUNTADES ANTICIPADAS		
Consentimiento: SI/NO	Nº Pacientes	%
Si VMNI + PEG. Traqueostomía No	2	15,4
Si VMNI. No PEG	3	23,07
Si PEG. No VMNI	1	7,7
No PEG. No VMNI	7	53,84

11. Estudio de la coexistencia de síntomas no motores en pacientes con Esclerosis

Lateral Amiotrófica:

- *Dolor relacionado con la ELA y Alteración emocional:*

De los pacientes con dolor por ELA, 12 (60%) presentaron depresión. El análisis estadístico muestra que ni la depresión (Fisher $p=0,8$) ni la ansiedad (Fisher $p=0,7$) son más frecuentes en personas con ELA que presentan dolor.

- *VMNI y Alteraciones emocionales:*

De los 9 pacientes que recibieron VMNI, 6 presentaron depresión (30%). El análisis estadístico mostró que el uso de VMNI no está asociado al desarrollo de un cuadro depresivo (Test de Fisher, $p=0,7$) ni ansioso (Test de Fisher, $p=0,9$).

- *Estreñimiento y asociaciones*

El estreñimiento fue muy frecuente en los pacientes, pero no estuvo asociado significativamente a ninguna complicación. Estuvo presente en el 84% de 13 pacientes con dolor (test de Fisher $p=0,6$); en el 83% de 12 pacientes con depresión (test de Fisher $p=0,8$); en el 80% de 10 pacientes con ansiedad (test de Fisher $p=0,8$); y en el 80% de los pacientes con opioides (test de Fisher $p=0,9$).

DISCUSIÓN

El trabajo realizado muestra una frecuencia alta de síntomas no motores en los pacientes con ELA susceptibles de intervención de las unidades de cuidados paliativos. Así, se objetivó que 8 de cada 10 pacientes presentaron dolor, uno de cada dos alteraciones emocionales y la cuarta parte de los pacientes, demencia. La disnea crónica, síntoma habitual asociado a la insuficiencia respiratoria, estuvo presente en el 85% de la muestra. El estudio también mostró que un alto porcentaje de pacientes estuvo afectado por estreñimiento.

La presencia de *dolor* relacionado con la ELA ha sido cuestionado años atrás al igual que otros síntomas no motores⁷. Ejemplo de ello es el estudio de Raymond y cols²² quienes diseñan un sistema de registro online de aspectos relacionados con síntomas previos al diagnóstico, complicaciones tras el diagnóstico, y tratamientos recibidos. Curiosamente, la encuesta no incluyó preguntas específicas sobre dolor, aunque sí incluyó preguntas sobre la presencia de calambres musculares o fasciculaciones. El dolor, en la mayor parte de los casos, es complicación directa de las alteraciones de la movilidad que presenta el paciente; y es de características osteomusculares⁷. Los datos hallados en este estudio, frecuencia de dolor del 80%, se encuentran dentro de la frecuencia descrita en dos revisiones sistemáticas; una específica sobre dolor⁷ y otra sobre síntomas no motores²³, y vienen a confirmar que el dolor es una complicación que se presenta con frecuencia en la ELA. Es uno de los síntomas más prevalentes; presente hasta un 16% en el momento del inicio de la enfermedad²⁴ y en un 52%, en la última semana de vida²⁵. El tratamiento del dolor relacionado con la ELA no está bien establecido⁷. En nuestro caso, la prescripción observada es concordante con lo descrito por Chio y cols⁷ en su estudio. El uso de opioides no es alto, y los datos apuntan a que su uso fue por fracaso de los escalones analgésicos previos de la OMS. El uso de opioides cobra mayor importancia cuando concurre el dolor y la disnea, lo que afecta a una de cada cuatro pacientes con dolor. Ello es consecuencia de los efectos beneficiosos de los opioides en la disnea²⁶.

El *estreñimiento* ha sido reconocido como otra complicación no motora presente en los pacientes con ELA. Fang y colaboradores²³ en su revisión sistemática, solo encuentran un estudio que aporte datos sobre el estreñimiento, y son inferiores a la frecuencia observada en esta investigación; 41% frente a un 71% de pacientes afectados. Los datos registrados en esta cohorte también son superiores al 13% descritos por Raymond y colaboradores²² en su estudio por encuesta. Ellos encuentran además, que el estreñimiento es referido por los pacientes antes del diagnóstico. Dada las limitaciones que determina el pequeño tamaño muestral, en el presente trabajo no se pudo obtener conclusiones sobre qué factores demográficos, clínicos y terapéuticos se relacionan especialmente con el estreñimiento.

Las *alteraciones psiquiátricas* fueron otras de las complicaciones recogidas específicamente en este trabajo. Los datos encontrados en este estudio están en concordancia con los descritos en otros, alrededor de uno de cada dos pacientes presenta un trastorno de ansiedad, depresivo o la superposición de ambos^(23,25). No obstante, las frecuencias específicas comunicadas en los diferentes estudios, varían por la diversa metodología de los trabajos, que afecta a los periodos de observación y protocolos diagnósticos utilizados. Ha de considerarse, además, las dificultades diagnósticas de estas complicaciones en situaciones avanzadas de ELA, en las que están alteradas las vías de comunicación verbal y escrita. En el tratamiento registrado de las alteraciones emocionales, sorprende el uso de neurolépticos atípicos o la combinación de neurolépticos y antidepresivos. Estos hábitos de prescripción son extrapolados de los protocolos de tratamiento de las alteraciones emocionales en personas con enfermedades en fase terminal²⁷. Ellos, se basan en la observación del efecto anti-ansiedad/antidepresivo de los neurolépticos atípicos o de 2ª generación o del efecto potenciador de la asociación de un neuroléptico a un antidepresivo. Todo ello en un contexto en que las expectativas de supervivencia de los pacientes, cuando son atendidos por la unidad de cuidados paliativos, puede no ser lo suficientemente prolongada, como para que los antidepresivos expresen su efecto máximo o se tenga la oportunidad de cambio de antidepresivo o su asociación si no

fuesen efectivos. Con estas modalidades terapéuticas, los profesionales que atendían a los pacientes registraron la mejoría evidente de la alteración emocional hasta en un 80% de los casos. Mejoría objetivada bien por disminución de la intensidad de los síntomas comunicada por el paciente y familiar bien, y en menor medida, por el uso del Hospital Anxiety Depression Scale (HADS).

La *disnea* fue una de las complicaciones más frecuente en la serie de pacientes estudiados. Lo cual concuerda con los datos de la revisión de Fang y colaboradores²³. En nuestro entorno, la Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI) fue una opción terapéutica común. No obstante, hasta un 20% de los pacientes con disnea no la recibieron por rehusar el tratamiento en el contexto de sus valores vitales o no tolerarla. Destaca que no haya ningún paciente con ventilación mecánica invasiva, práctica frecuente en otros entornos²⁸. No disponemos de información que permitan conocer si ello es producto de la no oferta de la opción o del rechazo por la paciente. Si fue común, la prescripción paliativa de opioides para la mejora de la disnea, que estuvo presente incluso en pacientes que rechazaron la VMNI. Aunque los opioides son considerados como tratamiento paliativo de la disnea²⁶, no existen muchos datos de su eficacia. Una de las referencias clásicas al respecto es la de Clemens y colaboradores quienes describen una serie de 6 casos en los que la morfina fue beneficiosa en el alivio de la disnea en los pacientes con ELA²⁹.

Las *alteraciones cognitivas* evaluadas en este estudio fueron la demencia, presente en el 25% de los casos; y el delirium en el 30%. Los datos respecto a la demencia concuerdan con el amplio rango referido en la literatura²³. La presencia de delirium en los últimos días de la vida no está tan descrita. Así, de los dos estudios publicados en 2019 sobre el final de vida de los pacientes con ELA, utilizando datos de registros del sistema de salud del seguimiento de pacientes, uno reconoce la presencia de confusión²⁵ y otro no lo especifica³³. Ozanne y colab²⁵ describen la presencia de confusión en los últimos días en un 23%, pero también incluyen el diagnóstico de ansiedad, por lo que surge la duda de si se está subestimando la frecuencia

del delirium. El delirium es la complicación neuropsiquiátrica que expresa la claudicación del sistema nervioso central ante lo avanzado de la enfermedad, ante el proceso de morir. En mi conocimiento, no existen datos que comparen si la frecuencia del delirium es aproximadamente igual en todas las enfermedades en fase terminal.

La frecuencia encontrada de sedación paliativa al final de la vida es superior a los datos, que varían entre el 5-15%, publicados en trabajos previos ^(30,31,32). No obstante, la comparación de las prácticas resulta difícil dada la variabilidad conceptual utilizada respecto a la sedación paliativa. Además, la recogida de datos a partir de registros generales de seguimiento de pacientes o fallecimientos, influye en la exactitud de los diagnósticos.

El presente trabajo presenta varias limitaciones importantes. Una de ellas es el pequeño tamaño muestral que determina que no se puedan obtener conclusiones sobre la presencia de relaciones entre las complicaciones estudiadas o entre éstas y las características del paciente y/o enfermedad. Los estudios retrospectivos adolecen, además, de la exactitud de los registros que presentan los estudios prospectivos. Así, aunque la unidad de cuidados paliativos dispone de un protocolo de valoración de los pacientes, la variabilidad en la evaluación de la complicación y en su descripción por los diferentes profesionales siempre está presente, y ello puede influir en los datos. El estudio no se ha centrado en la detección de todas las complicaciones no motoras de la ELA; el objetivo fue estudiar la frecuencia de las complicaciones por las que una unidad de soporte y cuidados paliativos intervenía en la atención a los pacientes con ELA. No se ha estudiado específicamente complicaciones como la disartria, la disfagia, las alteraciones urinarias, sialorrea y labilidad emocional, entre otras. Esta información daría una visión más completa de la evolución de la ELA hacia la muerte. La forma de caracterizar el momento de aparición de la complicación también es discutible. En este estudio se decidió referirlo al día de fallecimiento por exactitud, dada la complejidad de conocer el momento preciso de inicio de la enfermedad.

No es sencillo dimensionar la trascendencia de una complicación dada en la ELA. Las frecuencias comunicadas varían según la metodología del estudio. Una gran parte de ellos son de corte transversal lo que limita el tiempo de detección de la complicación. La virtud del estudio actual es que, aunque siendo un estudio retrospectivo, contempla un seguimiento longitudinal de los pacientes por una unidad específica. Ello, contribuye a aumentar las ocasiones disponibles para detectar la presencia de las diferentes complicaciones así como su comportamiento. Por otro lado, la baja frecuencia de la enfermedad hace que los estudios prospectivos no sean costo-efectivos salvo diseños multicéntricos internacionales que puedan reclutar muchos pacientes. Los estudios futuros deberían centrarse en una búsqueda amplia de complicaciones no motoras habitualmente no detectadas. Además, esas complicaciones deberían estar presentes en todo protocolo de seguimiento de los pacientes con ELA.

CONCLUSIÓN

La ELA es una enfermedad que en su evolución presenta con frecuencia alta complicaciones no motoras como el dolor, disnea y complicaciones autonómicas y emocionales.

¿QUÉ HE APRENDIDO DURANTE ESTE TFG?

La realización de este estudio me ha brindado la oportunidad de aprender a desarrollar una metodología que me permita llevar a cabo la escritura básica de un artículo de investigación, así como poner en práctica y mejorar la elaboración de una búsqueda bibliográfica adecuada. Por otro lado, he podido practicar la habilidad de seleccionar un diseño de estudio de investigación ajustado a mis objetivos y posibilidades de ejecución.

Igualmente, he comprobado lo difícil que es, en muchas ocasiones, obtener conclusiones clínicas o terapéuticas válidas para ser incorporadas a la clínica, del mismo modo que las complicaciones que surgen al concretar la extracción de datos de las historias clínicas. En relación a ello, he aprendido a trabajar aplicando diferentes protocolos diagnósticos y terapéuticos. Adicionalmente, este trabajo de investigación me ha permitido adquirir cierta riqueza clínica, y para la investigación, de realizar registros clínicos ordenados, sintéticos y protocolizados.

Por último, he podido conocer de forma más profunda la Esclerosis Lateral Amiotrófica y el significado de la atención biopsicosocial y atención al sufrimiento de las personas con enfermedades avanzadas, progresivas e incurables.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Maragakis JN, Galvez-Jimenez N. Epidemiology and pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. UpToDate. 2019;1-34.
- 2.- Mehta P, Kaye W, Raymond J, Punjani R, Larson T, Cohen J, et al. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). CDC. 2018;67(46):1285-9.
- 3.- Elman L, McCluskey L. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis and other forms of motor neuron disease. UpToDate. 2019;1-20.
- 4.- Arpa J, Enseñat A, García A, Gastón I, Guerrero A, Juan FJ, et al. Guía para la atención de la esclerosis lateral Amiotrófica (ELA) en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.
- 5.- Elman L, McCluskey L. Diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis and other forms of motor neuron disease. UpToDate. 2019; 1-30.
- 6.- Galvez-Jimenez N. Symptom-based management of amyotrophic lateral sclerosis. UpToDate. 2019;1-29.
- 7.- Chiò A, Mora G, Lauria G. Pain in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Neural. 2017; 16:144-157.
- 8.- Galvez-jimenez N, Goyal NA, Cudkowicz ME. Disease-modifying treatment of amyotrophic lateral sclerosis. UpToDate. 2019; 1-16.
- 9.- Oliver DJ. Palliative care in motor neurone disease: where are we now?. Palliative Care: Research and Treatment. 2019; 12:1-14.
- 10.- Hepgul N, Gao W, Evans C, Jackson D, van Vliet L, Byrne A, et al. Integrating palliative care into neurology services: what do the professionals say?. BMJ Supportive & Palliative Care. 2017;8(1):41-4.
- 11.- NICE. Motor neurone disease: assessment and management. NICE guideline. February 2016. Disponible en: nice.org.uk/guidance. Último acceso: Mayo 2020.

- 12.-** Dreyer PS, Felding M, Klitnæs CS, Lorenzen CK. Withdrawal of Invasive Home Mechanical Ventilation in Patients with Advanced Amyotrophic Lateral Sclerosis: Ten Years of Danish Experience. *J Pall Med.* 2012;15(2):205-9.
- 13.-** Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. *J Neurological Sciences.* 1999; 169. 1-2, P13-21.
- 14.-** Díaz-Gómez MF, Ortiz-Corredor F. Diseño y validación de un sistema de clasificación para evaluar el grado de discapacidad de los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica. *Rev Neurol* 2017; 64 (3): 112-8.
- 15.-** De Las Cuevas Castresana C, Garcia-Estrada Perez A, González de Rivera L. "Hospital Anxiety and Depression Scale" y Psicopatología Afectiva. *AN. Psiquiatría* 1995; 11(4): 126-130.
- 16.-** Inouye SK, Puelle MR, Saczynski JS, Steis MR. The Family Confusion Assessment Method (FAM-CAM): Instrument and Training Manual. 2012. Boston: Hospital Elder Life Program <www.hospitalelderlifeprogram.org>. Último acceso: Mayo 2020.
- 17.-** Steis MR, Evans L, Hirschman KB, Hanlon A, Fick DM, Flanagan N, et al. Screening for Delirium via Family Caregivers: Convergent Validity of the Family Confusion Assessment Method (FAM-CAM) and Interviewer-Rated CAM. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60:2121-6.
- 18.-** Noguera A, Carvajal A, Alonso-Babarro A, Chisholm G, Bruera E, Centeno C. First Spanish Version of the Memorial Delirium Assessment Scale: Psychometric Properties, Responsiveness, and Factor Loadings. *J Pain Symptom Manage.* 2014; 47(1):189-197.
- 19.-** González M, De Pablo J, Fuente E, Valdés M, Peri JM, Nomdedeu M et al. Instrument for Detection of Delirium in General Hospitals: Adaptation of the Confusion Assessment Method. *Psychosomatics* 2004; 45:426–431.

- 20.-** Lozano Gallego M, Hernández Ferrándiz M, Turró Garriga O, Pericot Nierga I, López-Pousa S, Vilalta Franch J. Validación del Montreal Cognitive Assessment (MoCA): test de cribado para el deterioro cognitivo leve. Datos preliminares Alzheimer. *Real Invest Demenc.* 2009;43: 4-11.
- 21.-** Nugraha B, Gutenbrunner C, Barkeb A, Karst M, Schiller J, Schäfer P, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: functioning properties of chronic pain. *PAIN.* 2019;160, 88–94.
- 22.-** Raymond J, Oskarsson B, Mehta P & Horton K. Clinical characteristics of a large cohort of US participants enrolled in the National Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Registry, 2010–2015. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2019; 20: 413–420.
- 23.-** Fang T, Jozsa F, Al-Chalabi A. Nonmotor Symptoms in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review. *Int Rev Neurobiol.* 2017;134:1409-1441.
- 24.-** Taga A, Schito P, Trapasso MC, Zinno L, Pavesi G. Pain at the onset of Amyotrophic Lateral Sclerosis: a cross-sectional study. *Clin Neurol Neurosur.* 2019; 186:105540.
- 25.-** Ozanne A, Sawatzky R, Håkanson C, Alvariza A, Fürst CJ, Arestedt K, et al. Symptom relief during last week of life in neurological diseases. *Brain and Behavior.* 2019;00:e01348.
- 26.-** Dudgeon D, Bruera E. Assessment and management of dyspnea in palliative care. *UpToDate.* 2020; 1-27.
- 27.-** Benítez rosario MA, González Guillermo T. *Tratamientos Protocolizados en Cuidados Paliativos.* Madrid, YOU & US, S.A, 2010.
- 28.-** Turner MR, Faull C, McDermott CJ, Nickol AH, Palmer J, Talbot K. Tracheostomy in motor neurone disease. *Pract Neurol* 2019;19:467–475.
- 29.-** Clemens KE, Klaschik E. Morphine in the management of dyspnoea in ALS. A pilot study. *Eur J Neurol.* 2008, 15: 445–450.

- 30.-** Maessen M, Veldink JH, Onwuteaka-Philipsen BD, De Vries JM, Wokke JH, Van Der Wal G, et al. Trends and determinants of end-of-life practices in ALS in the Netherlands. *Neurology*. 2009;73(12):954-961.
- 31.-** Kettemann D, Funke A, Maier A, Rosseau S, Meyer R, Spittel S, et al. Clinical characteristics and course of dying in patients with amyotrophic lateral sclerosis withdrawing from long-term ventilation. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2017; 18 (1-2):53-9.
- 32.-** Spataro R, Lo Re M, Piccoli T, Piccoli F, La Bella V. Causes and place of death in Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2010; 122(3):217-223.
- 33.-** Maetens A, Deliens L, De Bleecker J, Caraceni A, De Ridder M, Beernaert K, et al. Healthcare utilization at the end of life in people dying from amyotrophic lateral sclerosis: A retrospective cohort study using linked administrative data. *JNS*. 2019; 406: 116444.

ANEXO:
SÍNTESIS CRITERIOS /PROTOCOLOS DIAGNÓSTICOS DE LAS COMPLICACIONES
RELACIONADAS CON LA ELA.

COMPLICACIÓN	DEFINICIÓN/CRITERIOS	EXPLORACIÓN/DIAGNÓSTICO
DOLOR	IASP/CIE11: “Experiencia sensorial o emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial”. Describe 7 “Síndromes dolorosos” pueden incluir dolor relacionado con ELA ²¹ .	Anamnesis + Exploración Física (EF) + Escala puntuación numérica (0-10)
DELIRIUM	Alteración aguda de la atención y funciones intelectuales, fluctuante en el tiempo. Criterios diagnósticos DSM-5.	Exploración atención y funciones cognitivas a paciente, familia y uso de instrumentos específicos: <ul style="list-style-type: none"> • CAM • FAM-CAM • MDAS
ANSIEDAD	Criterios DSM-5	Anamnesis + HADS + Psicólogo
DEPRESIÓN	Criterios DSM-5	Anamnesis + HADS + Psicólogo
ESTREÑIMIENTO	Disminución del número de deposiciones o existencia de esfuerzo o dificultad excesiva para expulsar las heces.	Anamnesis + EF + Radiología simple
DEMENCIA	Criterios DSM-5	Anamnesis Neurólogo + MoCA
DISNEA	Percepción subjetiva de falta de aire/respiración trabajosa.	Anamnesis de Neumología y/o C Paliativos + registros oxigenación de la sangre y retención de CO ₂ .

Confusion Assessment Method (**CAM**)¹⁹, Confusion Assessment Method Family (**CAM-FAM**)^{16,17}, Memorial Delirium Assessment Scale (**MDAS**)¹⁸, Hospital Anxiety Depression Scale (**HADS**)¹⁵, Montreal Cognitive Assessment (**MoCA**)²⁰, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. (**DSM-5**).