

ORIGINAL

Evolución de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica atendidos en una unidad multidisciplinar

F.J. Rodríguez de Rivera^{a,*}, C. Oreja Guevara^a, I. Sanz Gallego^a, B. San José Valiente^b, A. Santiago Recuerda^c, M.A. Gómez Mendieta^c, J. Arpa^a y E. Díez Tejedor^a

^a Unidad de ELA, Servicio de Neurología, Hospital Universitario La Paz, IDIPAZ, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^b Servicio de Estadística, Hospital Universitario La Paz, IDIPAZ, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^c Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Paz, IDIPAZ, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Recibido el 1 de septiembre de 2010; aceptado el 10 de enero de 2011

Accesible en línea el 17 de marzo de 2011

PALABRAS CLAVE

Esclerosis lateral amiotrófica;
Evolución;
Unidad multidisciplinar

Resumen

Introducción: La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad con muy mal pronóstico, con una mortalidad del 50% a los 18 meses tras el diagnóstico. Las unidades multidisciplinarias pretenden mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los enfermos de ELA. El objetivo de nuestro estudio es evaluar cada 3 meses la evolución de pacientes atendidos en la unidad de ELA desde el momento del diagnóstico y durante 24 meses.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional prospectivo de pacientes atendidos en la unidad de ELA siguiendo una vía clínica desde el momento del diagnóstico y con revisiones trimestrales desde 2006 a 2010. La edad de inicio, el deterioro de la situación funcional (escala ALSFRS-r), el deterioro de la función respiratoria y la aparición de disfagia y de signos de depresión y/o de deterioro cognitivo fueron evaluados en relación con la localización inicial de los síntomas (bulbar [B], miembros superiores [MMSS], miembros inferiores [MMII]).

Resultados: 42 pacientes (30 V y 12 M) fueron evaluados (edad media de inicio \pm desviación estándar de $57,97 \pm 14,56$ años). Se encontró una distribución igual por localización de inicio de los síntomas (B 14 pacientes, MMSS 14, MMII 14). El deterioro funcional (B $-26,89$ pts.; MMSS $-22,48$ pts.; MMII $-22,66$ pts.), la necesidad de uso de BIPAP (B 64,28%; MMSS 35,71%, MMII 50%), la presencia de disfagia (B 85,71%; MMSS 42,85%; MMII 71,42%), de signos de depresión (B 78,57%, MMSS 35,71%; MMII 64,28%) y de deterioro cognitivo (B 42,85%; MMSS 21,42%; MMII 35,71%) fue mayor a los 24 meses de evolución en los pacientes de inicio bulbar. No hubo diferencias en los datos de mortalidad (global 23,80%).

Conclusiones: El tratamiento en unidades multidisciplinarias no varía la evolución neurológica de la enfermedad pero favorece la aplicación de cuidados multidisciplinarios e incrementa la supervivencia de los enfermos de ELA independientemente de su forma de inicio.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rodriguezderivera@yahoo.es (F.J. Rodríguez de Rivera).

KEYWORDS

Amyotrophic lateral sclerosis;
Outcome;
Multidisciplinary care unit

Outcome of patients with amyotrophic lateral sclerosis attending in a multidisciplinary care unit

Abstract

Introduction: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a disease with very poor prognosis, and a mortality of 50% at 18 months after diagnosis. Multidisciplinary units attempt to improve the quality of life and survival of patients with ALS. The aim of this study is to evaluate every 3 months, over a 24-month period, the outcome of patients treated at the ALS unit since the time of diagnosis.

Material and methods: We performed a prospective observational study of patients treated in the ALS unit following a clinical pathway since the time of diagnosis with quarterly reviews from 2006 to 2010. The age of onset, functional impairment (ALSFERS-r), impairment of respiratory function, dysphagia and signs of depression and/or cognitive impairment were evaluated in relation to the initial location symptoms (bulbar [B], upper limbs [UL], lower limbs [LL]).

Results: A total of 42 patients (30 males and 12 females) were evaluated (mean age at onset of 57.97 years old, SD 14.56). There was an even distribution by location of onset of symptoms (B 14 patients, UL 14, LL 14.) Functional impairment (B -26,89 points, UL -22,48 points, LL -22,66 points), the need for use of BIPAP (B 64.28%; UL 35.71%; LL 50%), the presence of dysphagia (B 85.71%; UL 42.85%; LL 71.42%), signs of depression (B 78.57%; UL 35.71%; LL 64.28%) and cognitive impairment (B 42.85%; UL 21.42%; LL 35.71%) was higher at 24 months of progression in patients with bulbar onset. There was no difference in mortality data (23.80% overall).

Conclusions: The treatment in multidisciplinary units does not change the neurological progression of the disease, but increases the survival of ALS patients regardless of their initial onset, emphasizing the use of multidisciplinary care.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por presentar signos y síntomas de degeneración primaria de las motoneuronas superior e inferior. En el curso de la enfermedad se produce una debilidad y una atrofia progresivas de la musculatura de inervación bulbar, torácica, abdominal y de las extremidades.

El riesgo de desarrollar una ELA a lo largo de la vida es de 1:1000. La incidencia de la enfermedad se cifra entre 1,5 y 2,7 por cada 100.000 habitantes/año en Europa y Norte América con un leve predominio en varones (1.5:1) y una edad media de inicio sintomático de 64 años. El fallecimiento suele deberse a un fallo respiratorio que se produce entre los 3 y los 5 años desde el inicio de los síntomas; según series históricas el 50% fallece a los 18 meses del diagnóstico¹⁻⁴.

Actualmente, la ELA carece de un tratamiento curativo contando solamente con el riluzol como terapia específica para aumentar levemente la supervivencia. Su manejo se basa esencialmente en el tratamiento paliativo y el control de los síntomas⁵⁻⁷, incluido el uso de fármacos y la implantación de gastrostomías percutáneas y de sistemas de ventilación invasiva o no invasiva.

En los últimos años las unidades multidisciplinarias para el tratamiento de estos enfermos han emergido en todo el mundo^{7,8}. La acumulación de un gran número de pacientes lidera la agrupación de recursos y de expertos clínicos que facilitan el tratamiento de esta enfermedad. Aunque las unidades multidisciplinarias mejoran la calidad de vida y prolongan la supervivencia de otras enfermedades neurodegenerativas, su efecto en la ELA aún no está claro⁷⁻¹¹.

Una red de unidades multidisciplinarias de ELA especializada en el diagnóstico, manejo y cuidados paliativos se puso en marcha en Madrid (España) en 2006. El cuidado de los enfermos se protocolizó mediante el desarrollo de una vía clínica que incluía aspectos de diagnóstico, tratamiento y cuidados, tanto desde el punto de vista médico como de la atención social¹².

El objetivo del presente estudio es analizar los datos de los pacientes de ELA tratados en una de las unidades de la red bajo el protocolo de la vía clínica desarrollada cada 3 meses durante los 2 primeros años tras el diagnóstico.

Material y métodos

Realizamos un estudio observacional descriptivo de pacientes atendidos en la unidad multidisciplinaria de ELA desde marzo de 2006 hasta enero de 2010.

Se seleccionó exclusivamente para el estudio a aquellos enfermos diagnosticados de ELA en categoría de definitivo o probable según los criterios revisados de El Escorial¹³, que acudieron de forma regular, al menos cada 3-4 meses, a revisión en la unidad multidisciplinaria. Se excluyó a los pacientes que no completaron el seguimiento al menos un año tras el diagnóstico. El periodo máximo de seguimiento del estudio fue de 2 años.

Todos los pacientes seleccionados fueron tratados con riluzol durante el periodo de seguimiento, aunque éste no fue un factor de inclusión/exclusión en estudio. En la unidad multidisciplinaria, siguiendo la vía clínica¹² establecida, recibieron atención neurológica, psicológica, paliativa y social; se realizan estudios respiratorios y nutricionales adaptando

gastrostomías o sistemas de ventilación no invasiva y se realiza tratamiento de rehabilitación motriz, respiratoria y foniatría según las necesidades del enfermo desde el momento del diagnóstico.

Se analizaron los datos de edad y la localización inicial de los síntomas, el deterioro funcional trimestral (mediante la escala ALSFRS-r¹⁴), el deterioro de la función respiratoria (FVC < 70%), la aparición de disfagia (escala Karnell¹⁵ mayor de 2) y de signos de depresión (más de veintiún puntos de la escala BDI¹⁶) y/o deterioro cognitivo (MEC < 24/30) durante los 2 primeros años tras el diagnóstico.

La instauración de sistemas de ventilación no invasiva y de gastrostomías no se determinó por ningún test o prueba única, sino por la conjunción de distintas variables que en cada enfermo pudieron ser distintas (caída FVC, índice de desaturación en pulsioximetría nocturna, valores del PIM y PEM para los sistemas de ventilación) (pérdida de peso rápida, disfagia intensa, deshidratación para las gastrostomías).

Estos datos fueron evaluados en relación a la localización inicial de los síntomas de la siguiente manera: bulbar (B), miembros superiores (MMSS) o miembros inferiores (MMII).

El estudio estadístico fue realizado mediante el programa informático estadístico, PASW Statistics 18 usando el test de la χ^2 para las diferencias entre las variables categóricas y el test de McNemar para las variables pareadas, y generando un modelo de análisis de medias de mínimos cuadrados. Se consideran significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados

Cuarenta y dos enfermos diagnosticados de ELA en categoría de definitivo o probable fueron seleccionados siguiendo los criterios expuestos previamente de entre los 97 atendidos en la unidad de ELA entre marzo de 2006 y enero de 2010. De ellos, 30 eran varones y 12 mujeres, la edad media de inicio de los síntomas \pm desviación estándar fue de $57,97 \pm 4,56$ años y el retraso hasta el diagnóstico se pudo cifrar en 11,34 meses (tabla 1).

Se encontró una distribución igual en los 3 grupos creados según la localización inicial de los síntomas por localización de inicio de los síntomas (14 pacientes en cada grupo). Los pacientes del grupo B eran 7 varones (50%) y 7 mujeres (50%), con una edad media de inicio de los síntomas de 59,07 años

Tabla 1 Distribución de la muestra

Pacientes	42
Sexo (V/M)	30 (71,4%)/12 (28,6%)
Edad media inicio \pm DE (años)	$57,97 \pm 4,56$
Inicio (B/MS/MI)	14/14/14
Retraso diagnóstico (meses)	11,34
ALSFRS-r al inicio	42,54
ALSFRS-r a los 24 meses	18,56
Insuficiencia respiratoria	27 (64,28%)
Disfagia	28 (66,66%)
Depresión	26 (61,9%)
Demencia	15 (35,71%)
Fallecidos	10 (23,8%)

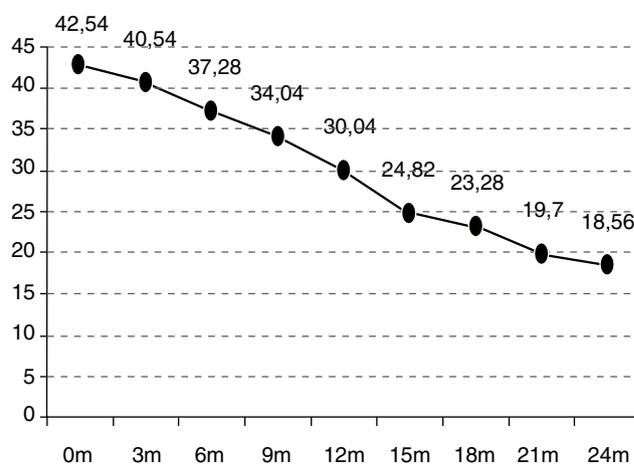


Figura 1 Evolución global de la situación funcional.

(V 55,57 vs M 62,57). Los del grupo MMSS era de 10 varones (71,42%) y 4 mujeres (28,57%), con una edad media al inicio de 56,85 años (V 57,1 vs M 56,25). Por último, los del grupo MMII eran 13 varones (92,85%) y 1 mujer (7,14%), y la edad de inicio fue de 58,74 años (V 57,92 vs M 59). Las diferencias de edad entre los grupos no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$). El retraso diagnóstico fue menor en los pacientes de inicio bulbar, pero sin diferencias significativas (tabla 2).

En el seguimiento trimestral de los pacientes se pudo objetivar cómo el declive funcional es significativo estadísticamente a partir de los 6 meses de seguimiento ($p = 0,0297$). La situación funcional (escala ALSFRS-r) de los enfermos inicial es de 42,54 puntos y se deteriora hasta los 18,07 a los 24 meses ($-24,47$ puntos) (fig. 1).

Como se puede observar en la figura 2, la situación funcional inicial de los pacientes del grupo B es de 42,14 puntos ALSFRS-r de media frente a 43,14 y 42,35 puntos de los de los grupos MMSS y MMII. A los 24 meses, la situación funcional también es peor que en el resto de los grupos (B 15,25 vs MMSS 20,66 vs MMII 19,69) y, por tanto, el decremento promedio en estos 24 meses también es más acentuado (B $-26,89$ vs MMSS $-22,48$ vs MMII $-22,66$) ($p > 0,5$). En el deterioro es significativo en los distintos

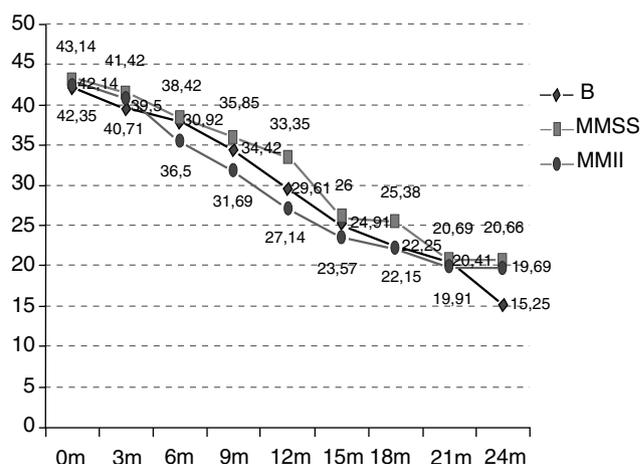


Figura 2 Evolución de la situación funcional por grupos.

Tabla 2 Distribución de muestra por grupos

	B	MMSS	MMII
Pacientes	14 (33,3%)	14 (33,3%)	14 (33,3%)
Sexo (V/M)	7 (50%)/7 (50%)	10 (71,4%)/4 (28,6%)	13 (92,8%)/1 (7,2%)
Edad media inicio \pm DE (años)	59,07 \pm 10,75	56,85 \pm 14,91	58 \pm 18,12
Retraso diagnóstico (meses)	9,42	14,21	10,3
ALSFRS-r inicio	42,14	43,14	42,35
ALSFRS-r 24 meses	15,25	20,66	18,56
Insuficiencia respiratoria	12 (85,71%)	7 (50%)	10 (71,42%)
Disfagia	12 (85,71%)	6 (42,85%)	10 (71,42%)
Depresión	11 (78,57%)	5 (35,71%)	9 (64,28%)
Demencia	6 (42,85%)	3 (21,42%)	5 (35,71%)
Fallecidos	4 (28,57%)	3 (21,42%)	3 (21,42%)

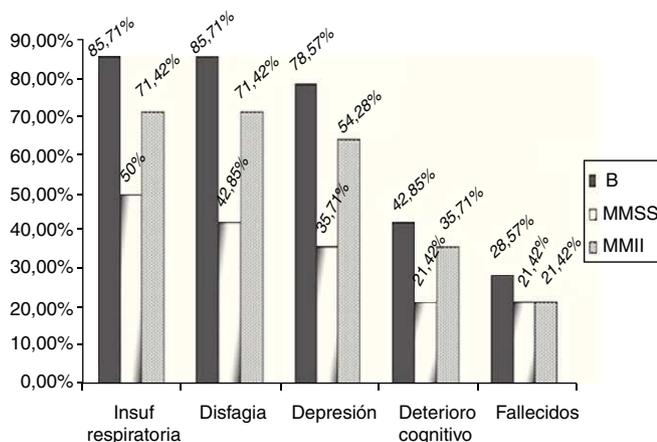
grupos a partir de los 12 meses (grupo B $p=0,0059$; MMSS $p=0,0197$; MMII $p=0,0003$). Las diferencias entre los grupos a estudio no son estadísticamente significativas ($p=0,9971$).

Los síntomas de insuficiencia respiratoria afectaron al 69,04% de los enfermos, siendo indicada la instauración de una ventilación mecánica no invasiva en el 54,76% del total de pacientes, el 79,3% de aquellos cuya CVF fue inferior al 70%.

Por grupos, 12 (85,71%) de los enfermos del grupo B sufrieron un decremento significativo de la función respiratoria, frente a 7 (50%) ($p=0,04$) de los pacientes del grupo MMSS y 10 (71,42%) ($p=0,43$) del grupo MMII a lo largo de los 2 años de seguimiento (fig. 3). Además, se indicó que debían iniciar tratamiento con un dispositivo de ventilación mecánica no invasiva, la usaran finalmente o no, a 9 (64,28%) de los enfermos del grupo B, 5 (35,71%) del MMSS y 7 (50%) del MMII. Estos datos no son significativos de forma global ($p=0,309$).

Presentaron disfagia 28 pacientes (66,6%), 12 de los enfermos del grupo B (85,71%) frente al 42,85% (6 enfermos) del grupo MMSS y al 71,42% (10 pacientes) del grupo MMII (fig. 3) ($p=0,355$). Se implantó una gastrostomía al 46,42% de los enfermos con disfagia (30,95% del global).

En cuanto a los síntomas de depresión o de alteración cognitiva, también fueron más importantes en el grupo B.

**Figura 3** Afectación sintomática en los grupos de estudio.

El 78,57% (11) de los enfermos del grupo B presentaron síntomas depresivos de forma reactiva desde el inicio de la enfermedad. Cinco de estos 11 enfermos también tenían signos de deterioro cognitivo y también hubo otro caso sin síntomas depresivos asociados. Los 6 pacientes con signos de deterioro cognitivo representan el 42,85%.

En el grupo MMSS 5 pacientes (35,71%) ($p=0,250$) tuvo síntomas depresivos, asociándose en 3 signos deterioro cognitivo (21,42%), en el grupo MMII había 9 (64,28%) ($p=0,50$) con síntomas depresivos y 5 (35,71%) de ellos con signos de deterioro cognitivo (fig. 3) ($p=0,87$).

En los datos de mortalidad no hubo grandes diferencias, 4 enfermos (28,57%) fallecieron en el grupo B, 3 (21,42%) en el MMSS y 3 (21,42%) en el MMII a lo largo de los 2 años de estudio ($p>0,05$), lo que significa una mortalidad global del 23,80%.

Discusión

Los datos anteriores a la creación de la unidad de ELA se encuentran muy incompletos y sesgados. Los pacientes en muchas ocasiones no eran seguidos tras el diagnóstico y no existen datos sobre la evolución de su situación funcional neurológica o neumológica ni valoración neuropsicológica. Recurriendo a los registros de la farmacia de nuestro hospital, pudimos en su momento analizar los informes de aquellos enfermos que habían estado tomando riluzol en los años anteriores al desarrollo de la unidad¹⁷. En esos datos podemos ver cómo el retraso diagnóstico ha disminuido de 27,61 a 11,34 meses desde el inicio de los síntomas y que la implantación de sistemas de ventilación (11,5% preunidad) y de gastrostomías (8,6% preunidad) y el porcentaje de enfermos atendidos por síntomas de depresión (10,6% preunidad) era mucho menor que los datos que obtenemos actualmente. No existen datos fiables de mortalidad en esa etapa preunidad.

Aunque no era el objeto del estudio, lo que más llama la atención del registro de pacientes de la unidad de ELA son los datos de mortalidad. La cifra de fallecidos a los 24 meses de seguimiento es claramente inferior que las que aparecen en los artículos de revisiones del curso clínico de la enfermedad donde se cifraba la mortalidad en un 50% a los 18 meses¹⁻⁴ y que los datos objetivados en distintos trabajos diseñados

para evaluar si las unidades multidisciplinarias eran útiles para mejorar la supervivencia de los pacientes^{9,11,18}.

Así, en el estudio realizado en las unidades multidisciplinarias de Irlanda¹⁸ se concluyó que los pacientes de ELA atendidos en unidades multidisciplinarias frente a aquellos que eran tratados en servicios de neurología general fallecían más tardíamente y sobre todo se beneficiaban de los cuidados multidisciplinarios los enfermos cuyos síntomas se habían iniciado a nivel bulbar. Pese a ello, la mortalidad a los 2 años estaba en torno al 50% de forma global y del 57% en los casos bulbares.

En el estudio realizado por Chio⁹ para valorar la repercusión en el pronóstico de la enfermedad de la atención y las visitas continuadas a un hospital terciario, la supervivencia media de los pacientes atendidos en un centro terciario de ELA es de 1.080 días, pero no hay datos de porcentaje de mortalidad a los 2 años.

Incluso en el estudio que se realizó en unidades multidisciplinarias del sur de Italia¹¹ los datos eran peores, con una mortalidad en los primeros 12 meses del 24% en pacientes. En este trabajo destacaba que más del 30% de los enfermos no estaban en tratamiento con riluzol.

Por tanto, nuestros datos con una mortalidad a los 24 meses de tan sólo el 23% de los enfermos, 29% en el caso de los de inicio bulbar, son claramente mejores. Esto pudiera explicarse por varios factores.

Nuestros enfermos son más jóvenes que los de los otros estudios^{9,11,18} (58 años frente a 60, 61 y 64 años, respectivamente). Distintos trabajos¹⁹⁻²¹ han evaluado la historia natural de la ELA en pacientes jóvenes, concluyendo que en esos casos tiene una mayor supervivencia. Sin embargo, en nuestro trabajo los enfermos no entran en la categoría de «joven» aplicada en estos estudios en los donde se recogían pacientes de menos de 25¹⁹ o de 40¹⁹⁻²¹ años y la diferencia de las medias de edad respecto a los estudios de otras unidades multidisciplinarias^{9,11,15} es muy escasa. Por otro lado, en estos trabajos previos los pacientes además de más jóvenes tenían un predominio de los síntomas de motoneurona superior o un importante intervalo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, cuestiones que no se cumplen en nuestro estudio.

Quizá el factor fundamental que deberíamos considerar es el estricto seguimiento de los enfermos protocolizado que desarrollamos en nuestro medio¹². La red de unidades irlandesa¹⁸ también tiene un seguimiento intenso de los pacientes, pero es cada 6 meses y, en ocasiones, por contacto telefónico, por lo que no es posible asegurar los cuidados de algunos de los aspectos de la enfermedad. Por otro lado es el único que tiene una cuidada red de asistencia social-paliativa como la nuestra. Los estudios italianos^{9,11} hablan de la atención en unidades pero sin contar con un protocolo de tiempos estándar en el seguimiento.

Estos datos estarían en consonancia con las recomendaciones de la AAN y de la EFNS^{22,23} acerca de que el seguimiento protocolizado podría optimizar la atención al paciente y mejorar su supervivencia. Así la instauración de sistemas de ventilación en pacientes con insuficiencia respiratoria y de gastrostomías fue claramente superior a la recogida en los primeros registros²⁴ tras la publicación de las guías clínicas de la AAN y podría explicar la mayor supervivencia de nuestros enfermos.

A nivel funcional neurológico no se podría hablar de diferencias entre los grupos aunque existe una leve tendencia a un mayor decremento en la puntuación de la escala ALSFRS-r en el grupo B. Las curvas de deterioro no son muy diferentes de las observadas por Gordon recientemente en pacientes de ELA no seguidos en unidades multidisciplinarias²⁵.

Respecto al resto, los resultados de la afectación multidisciplinar observamos una tendencia a un peor pronóstico respiratorio y la mayor necesidad de cuidados de los pacientes con clínica de inicio bulbar respecto a los enfermos de inicio espinal aunque el pequeño tamaño de la muestra no permite obtener diferencias significativas estadísticamente. Llama la atención que los resultados obtenidos en los pacientes con afectación inicial de los MMII sea peor que aquellos que comenzaron en los MMSS, aunque las diferencias son pequeñas.

El peor pronóstico de los pacientes de afectación bulbar se ha evidenciado y ha sido tratado en varios trabajos²⁶⁻²⁸, donde se ha llegado a estimar la existencia de factores de confusión, como podría ser la edad de inicio de los síntomas, por ser habitualmente más mayores estos pacientes. En nuestro caso no existía una clara diferencia de edad entre los grupos y, por tanto, si nos parece muy valorable la tendencia a una peor evolución de los enfermos con clínica bulbar respecto a los de predominio espinal. Sin embargo, no podríamos decir que exista un incremento de mortalidad en esos pacientes respecto a los espinales durante los dos primeros años.

Pensamos que los altos niveles de pacientes con síntomas de depresión y de deterioro cognitivo se deben a que los pacientes son seguidos en una unidad multidisciplinar¹² y el seguimiento protocolizado por los distintos especialistas podría facilitar el hallazgo subclínico de estos datos de forma más frecuente que en otros trabajos^{29,30}.

En conclusión, podemos afirmar que el tratamiento en unidades multidisciplinarias no parece variar la evolución neurológica de la enfermedad pero favorece la aplicación de cuidados respiratorios y nutricionales, así como la detección y atención de los síntomas de depresión y deterioro cognitivo. Gracias a todo esto, la supervivencia de los pacientes con ELA tratados en una unidad multidisciplinar es mayor, independientemente de su forma de inicio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Chancellor AM, Slattery JM, Fraser H, Swingler RJ, Holloway SM, Warlow CP. The prognosis of adult-onset motor neuron disease: a prospective study based on the Scottish Motor Neuron Disease Register. *J Neurol.* 1993;240:339-46.
2. Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med.* 2001;344:1688-700.
3. Matías-Guiu J, García-Ramos G, Galán L, Vela A, Guerrero A. Analytic epidemiological information of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurologia.* 2008;23:168-78.

4. Matias-Guiu J, Galán L, García-Ramos R, Vela A, Guerrero A. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurologia*. 2007;22:368–80.
5. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med*. 1994;330:585–91.
6. Bensimon G, Lacomblez L, Delumeau JC, Bejuit R, Truffinet P, Meininger V. Riluzole/ALS Study Group II A study of riluzole in the treatment of advanced stage or elderly patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2002;249:609–15.
7. Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O. An outcome study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis—a population-based study in Ireland, 1996-2000. *J Neurol*. 2003;250:473–9.
8. World Federation of Neurology. ALS Research Centres, 2002. Disponible en: <http://www.wfnals.org/clinics/index.html>.
9. Chio A, Bottacchi E, Buffa C, Mutani R, Mora G. Positive effects of tertiary centres for amyotrophic lateral sclerosis on outcome and use of hospital facilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:948–50.
10. Aupperle PM, Coyne AC. Primary vs subspecialty care: a structured follow-up of dementia patients and their caregivers. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2000;8:167–70.
11. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, et al. ALS multidisciplinary clinic and survival. Results from a population based study in Southern Italy. *J Neurol*. 2007;254:1107–12.
12. Rodríguez de Rivera FJ, Grande M, García-Caballero J, Muñoz Blanco J, Mora J, Esteban J, et al. Development of a clinical pathway for the attention of patients with amyotrophic lateral sclerosis in a regional network. *ALS Assistance Network-Comunidad de Madrid*. *Neurologia*. 2007;22:354–61.
13. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL, World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000;1:293–9.
14. Gordon PH, Miller RG, Moore DH. ALSFRS-R. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2004;5 Suppl1:90–3.
15. Karnell MP, MacCracken E. A database information storage and reporting system for videofluorographic oropharyngeal motility (OPM) swallowing evaluations. *Am J Speech Lang Pathol*. 1994;3:54–60.
16. Hamilton M, Shapiro CM. Depression. En: Peck DF, Shapiro CM, editores. *Measuring human problems: a practical guide*. New York: Wiley; 1990. p. 27, 35, 184.
17. Rodríguez de Rivera FJ, Oreja Guevara C, Díez-Tejedor E. Efficiency of Multidisciplinary units and the application of clinical pathways in the care of ALS patients. *Amyotroph Lateral Sclerosis*. 2007;8 Suppl1:106.
18. Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996-2000. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1258–61.
19. Sabatelli M, Madia F, Conte A, Luigetti M, Zollino M, Mancuso I, et al. Natural history of Young-adult amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2008;71:876–81.
20. Gouveia L, De Carvalho M. Young-onset sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a distinct nosological entity? *Amyotroph Lateral Scler*. 2007;8:323–7.
21. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Samarelli V, et al. Predictors of long survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Sci*. 2008;268:28–32.
22. Miller R, Jackson C, Kasarskis E, England J, Forshew D, Johnston W, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2009;73:1227–33.
23. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, Hardiman O, Kollwe K, Leigh PN, et al. EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. *Eur J Neurol*. 2005;12:921–38.
24. Bradley GW, Anderson F, Bromberg M, Gutmann L, Harati Y, Ross M, et al. ALS CARE Study Group Current management of ALS Comparison of the ALS CARE Database and the AAN Practice Parameter. *Neurology*. 2001;57:500–4.
25. Gordon P, Cheng B, Salachas F, Pradat PF, Bruneteau G, Corcia P, et al. Progression in ALS is not linear but is curvilinear. *J Neurol*. 2010;257:1713–7.
26. Radunovic A, Mitsumoto H, Nigel Leigh P. Clinical care of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2007;6:913–25.
27. Turner MR, Parton MJ, Shaw CE, Leigh PN, Al-Chalabi A. Prolonged survival in motor neuron disease: a descriptive study of the King's database 1990-2002. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:995–7.
28. Turner MR, Bakker M, Sham P, Shaw CE, Leigh PN, Al-Chalabi A. Prognostic modelling of therapeutic interventions in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2002;3:15–21.
29. Kurt A, Nijboer F, Matnz T, Kübler A. Depression and anxiety in individuals with ALS: epidemiology and management. *CNS Drugs*. 2007;21:279–91.
30. Frank B, Haas J, Heinze HJ, Stark E, Münte TF. Relation of neuropsychological and magnetic resonance findings in ALS: evidence for subgroups. *Clin Neurol Neurosurg*. 1997;99:79–86.