



Tesis Doctoral

DETERIORO COGNITIVO EN ENFERMEDAD
DE NEURONA MOTORA Y SU RELACIÓN
CON DISTINTOS PARÁMETROS
CONDICIONANTES DE LA CALIDAD DE
VIDA EN PACIENTES Y CUIDADORES/AS

Doctoranda:

Rosalía Yolanda Morgado Linares

Directora:

Carmen Paradas López

Tutor:

Rafael Fernández Chacón

Programa de Doctorado en Biología Molecular, Biomedicina e
Investigación Clínica

Sevilla, julio 2022

*A mis padres y hermanos, mi origen.
A Andrés, Luis, Henar y Lía, mi presente.*

AGRADECIMIENTOS

Quiero dar las gracias a tantísimas personas....

Desde las que contribuyeron en el inicio de mi formación como neuróloga en el Hospital Virgen Macarena, a las que lo hicieron después en el Hospital de Valme, y todas aquellas con las que he ido coincidiendo a lo largo de mi actividad profesional, que han contribuido de algún modo a modelar lo que soy. Gracias a Ricardo por confiar en mí, por enseñarme de neurología y de atajos con la bicicleta. Gracias a Juan Galán por transmitirme su humildad, su ilusión en el trabajo, por compartir su sabiduría. Gracias al equipo de profesionales de atención a personas con enfermedades de neurona motora de Valme.

Gracias a Eloísa Rubio que ha realizado el estudio estadístico y con sus citas programadas me ha impulsado y animado en la realización de este trabajo. Y a Henry Andrade por su colaboración también en el análisis estadístico.

Por supuesto, gracias a los/as pacientes que se prestaron a la larga visita de la que más de uno/a salía agotado. A las familias y cuidadores/as principales siempre dispuestos a colaborar. Gracias a aquellas familias que me abristeis las puertas de vuestra casa para realizar la visita allí.

Gracias Pilar, que ya desde el instituto pusiste imagen a mi escrito y ahora lo haces de nuevo en la portada de este trabajo y gracias Pirén por ayudarme con ilustraciones interiores.

Gracias a Carmen Paradas, por recordarme la parte de la neurología por la que yo en su momento había elegido la especialidad, por todo lo que me enseñas (de la neurología y de la actitud ante la vida), por transmitir la energía y la pasión en el estudio de las enfermedades neuromusculares y ser un ejemplo a seguir.

Gracias a mis amigas y amigos, porque sin amigos la vida pierde sentido. En especial a Amaya, Raky, Natalia, Pilar y Ruth por estar ahí a pesar del tiempo y la distancia en algunos casos. Gracias a la red de madres y padres del cole ya transformados en amigos, cuya colaboración ha facilitado la realización de este estudio.

A mis padres, que me apoyaron y guiaron en el camino de mi formación. Gracias mamá (Chachi, Rosalía...) por tantas y tantas tardes y noches preguntándome la lección y dándome esa seguridad que siempre me faltaba. Sé que muchas veces ni te enterabas de lo que te contaba, pero siempre me decías: “Te lo sabes muy bien” y eso me hacía fuerte. Gracias papá (Pepe, Morgado, Nazario...), por recordarme que debía creer en mí, que tenía que ir “Con la V de la Victoria”, por sugerirme que me replanteara mi elección universitaria y abrirme los ojos al apasionante mundo de la medicina. Gracias a los dos

por acompañarme y apoyarme en todas mis decisiones, aunque no coincidieran con las vuestras. Sé que estaríais orgullosos si hubierais podido compartir estos momentos conmigo.

Quiero agradecer también a mis hermanos. Los de sangre: Yuri, Quique y Pily; y los “agregados”: M.^a Carmen, Mariló y Marcelo. Ellos han hecho de hermanos/as, padres, madres o abuelos/as para conmigo según les ha ido tocando. Gracias por mimarme. Gracias también a mis sobrinos Úrsula, Ainoa, Yuri, Anjara, Pirén y Jara. Y a los que se van añadiendo: Migue, Patri. Todos, parte de la gran familia que iniciaron mis padres y que tanto me gusta.

Por supuesto a Andrés, GRACIAS. Mi compañero en la vida, mi amigo, padre de nuestros hijos. Gracias por estimularme en el crecimiento, impulsarme sin empujarme, sostenerme sin agobiarme. Sin tu apoyo (tanto logístico como emocional) este trabajo no hubiera sido posible.

Gracias a mi hijo Luis y mis hijas Henar y Lía. Piezas fundamentales de la preciosa familia que un día decidimos formar Andrés y yo, y que ellos han transformado en el increíble equipo que formamos hoy día. Gracias por prestarme vuestra mirada del mundo. Gracias por enseñarme esta forma de amar. Con vosotros entendí por qué cuando yo le decía a mi madre que la quería muchísimo, ella estaba tan segura de que ella a mí más. Quiero disculparme por tantas horas robadas a vuestra infancia como consecuencia de la elaboración de este trabajo, que no volverán. Serán otras. Espero que compensen.

ABREVIATURAS:

ALS: Esclerosis Lateral Amiotrófica por sus siglas en inglés (Amyotrophic lateral sclerosis)

ALS-CBS: Amyotrophic lateral sclerosis-Cognitive Behavioural Screen

ALSRFS-r: ALS Functional Rating Scale–Revised (Escala revisada de valoración funcional en Esclerosis Lateral Amiotrófica; utilizadas las siglas del inglés por su aceptado uso)

AMP: Atrofia Muscular Progresiva

ARN: Ácido ribonucleico

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero.

ADN: Ácido desoxi ribonucleico

CMT. Charcot-Marie-Tooth

DFT: Demencia Frontotemporal

DFTvc: Demencia Frontotemporal Variante Conductual

ECAS: Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (Examen Cognitivo y Conductual en ELA de Edimburgo (utilizadas las siglas del inglés por su aceptado uso)

ELA: Esclerosis Lateral Amiotrófica

ELP: Esclerosis Lateral Primaria

EMA: European Medicines Agency (Agencia Europea del Medicamento)

EMG: Electromiografía

ENM: Enfermedad de Neurona Motora

FDA: Food and Drug Administration

FTD: Demencia Frontotemporal por sus siglas en inglés (Frontotemporal dementia)

HAD: Hospital, Ansiedad y Depresión

HADa: Subescala de Ansiedad de la HAD

HADd: Subescala de Depresión de la HAD

IMC: Índice de Masa corporal

ISRS: Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

MMSE: Mini-Mental State Examination.

NM: Neurona motora

NS: No Significativo

PBP: Parálisis Bulbar Progresiva

PEG: Gastrostomía Endoscópica Percutánea (incluido el orden en inglés por su aceptado uso)

RM: Resonancia Magnética

SNA: Sistema Nervioso Autónomo

SNC: Sistema Nervioso Central

TA: Tensión Arterial

TVP: Trombosis Venosa Profunda

VMNI: Ventilación Mecánica No Invasiva

ÍNDICE

I.-INTRODUCCIÓN	17
I.1. RECUERDO HISTÓRICO	18
I.2. EPIDEMIOLOGÍA	21
I.3. ETIOLOGÍA	23
I.3.1. Genética	23
I.3.2. Factores ambientales	24
I.3.3. Factores metabólicos	26
I.4. FISIOPATOLOGÍA	28
I.5 CLÍNICA	30
I.5.1. Sintomatología motora.....	30
I.5.2. Sintomatología extrapiramidal	31
I.5.3. Síntomas disautonómicos.....	31
I.5.4. Dolor	33
I.6. CAMBIOS COGNITIVOS, EMOCIONALES Y DEL COMPORTAMIENTO	35
I.6.1. Deterioro cognitivo	35
I.6.2. Cambios en la percepción de las emociones y la cognición social	39
I.6.3. Cambios en el comportamiento	41
I.6.4. Trastornos del ánimo.....	43
I.7. DIAGNÓSTICO	45
I.8. TRATAMIENTO	49
I.8.1. Tratamiento farmacológico	49
I.8.2. Tratamiento sintomático	51
I.8.3. Equipo multidisciplinar	54
I.8.4. Asociaciones de pacientes	55
I.9. VALORACIÓN DE LA SEXUALIDAD	56
I.9.1. Sexualidad en pacientes con enfermedades neuromusculares..	56
I.9.2. Sexualidad en pacientes con ENM	57

I.10. CUIDADORES	58
II. JUSTIFICACIÓN.....	61
III. HIPÓTESIS.....	65
IV. OBJETIVOS.....	68
V. PACIENTES Y MÉTODO.....	71
V.1. PACIENTES.....	72
V.1.1. Criterios de inclusión.....	73
V.1.2. Criterios de exclusión	73
V.2. MÉTODO	74
V.2.1. VISITA CON EL PACIENTE	75
V.2.1.1. Recogida de datos de la historia y el paciente.....	75
V.2.1.2. Escala revisada de valoración funcional de esclerosis lateral amiotrófica (ALSFRSr)	75
V.2.1.3. Exploración neuropsicológica	76
V.2.1.4. Cuestionarios de sexualidad	78
V.2.1.5. HAD: Hospital, ansiedad y depresión	79
V.2.2. CUESTIONARIOS AL CUIDADOR	80
V.2.2.1. ECAS: valoración sobre alteraciones en la conducta	80
V.2.2.2. Cuestionario Zarit de sobrecarga del cuidador	80
V.2.2.3. Cuestionario sobre el peso subjetivo que el cuidador atribuye a la afectación funcional del paciente	81
V.2.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	81
VI. RESULTADOS	84
VI.1. DESCRIPTIVOS	85
VI.1.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE PACIENTES.....	85
VI.1.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.....	85
VI.1.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD	86
VI.1.1.3. ESTUDIO GENÉTICO	86
VI.1.1.4. SITUACIÓN FUNCIONAL POR LA CLÍNICA MOTORA	87
VI.1.1.5. CLÍNICA EXTRA-MOTORA.....	87
VI.1.1.5.1. DOLOR	87
VI.1.1.5.2. DISAUTONOMÍA.....	88
VI.1.1.6. CAMBIOS COGNITIVOS, EMOCIONALES Y DEL COMPORTAMIENTO ..	88
VI.1.1.6.1. DETERIORO COGNITIVO	88
VI.1.1.6.2. TRASTORNOS DE CONDUCTA	89
VI.1.1.6.3. SÍNTOMAS PSICÓTICOS	89

VI.1.1.6.4. TRASTORNOS EMOCIONALES	89
VI.1.1.6.5. DIAGNÓSTICOS DE DEMENCIA	90
VI.1.1.7. SEXUALIDAD	91
VI.1.2. CUIDADORES	94
VI.1.2.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE CUIDADORES	94
VI.1.2.2. ÁREAS DE SOBRECARGA	95
VI.1.2.3. ZARIT	95

VI.2. COMPARACIONES ESTADÍSTICAS DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS EN LOS PACIENTES96

VI.2.1. VALORACIÓN COGNITIVA y SITUACIÓN FUNCIONAL	96
VI.2.1.1. ECAS y ALSFRSr	96
VI.2.1.1.1. ECAS (global) y ALSFRSr	96
VI.2.1.1.2. ECAS (cognitivo) y ALSFRSr	97
VI.2.1.1.3. ECAS (conducta) y ALSFRSr	97
VI.2.1.2. Demencia y ALSFRSr	98
VI.2.1.3. ECAS y SITUACIÓN FUNCIONAL AGRUPADA EN 4 ÍTEMS	98
VI.2.1.3.1. ECAS (global) y SITUACIÓN FUNCIONAL AGRUPADA EN 4 ÍTEMS	99
VI.2.1.3.2. ECAS (subapartados) y SITUACIÓN FUNCIONAL AGRUPADA EN 4 ÍTEMS ..	99
VI.2.1.4. ECAS (global) y TIEMPO DE EVOLUCIÓN	100
VI.2.2. VALORACIÓN COGNITIVA y TRASTORNOS DEL ÁNIMO	101
VI.2.2.1. ECAS (global) y ANSIEDAD (HADa)	101
VI.2.2.1.1. ECAS (global) y ANSIEDAD (global)	101
VI.2.2.1.2. ECAS (global) y ANSIEDAD (categorías)	101
VI.2.2.1.3. ECAS (cognitivo) y ANSIEDAD (global)	102
VI.2.2.1.4. ECAS (cognitivo) y ANSIEDAD (categorías)	103
VI.2.2.1.5. ECAS (conducta) y ANSIEDAD (global)	104
VI.2.2.1.6. ECAS (conducta) y ANSIEDAD (categorías)	105
VI.2.2.2. ECAS (global) y DEPRESIÓN (HADd)	105
VI.2.2.2.1. ECAS (global) y DEPRESIÓN (global)	105
VI.2.2.2.2. ECAS (global) y DEPRESIÓN (categorías)	106
VI.2.2.2.3. ECAS (subapartados) y DEPRESIÓN (global)	106
VI.2.2.2.4. ECAS (subapartados) y DEPRESIÓN (categorías)	107
VI.2.2.2.5. ECAS (conducta) y DEPRESIÓN (global)	107
VI.2.2.2.6. ECAS (conducta) y DEPRESIÓN (categorías)	108
VI.2.2.3. DEMENCIA FRONTOTEMPORAL y TRASTORNOS DEL ÁNIMO	110
VI.2.2.4. DETERIORO COGNITIVO O CONDUCTUAL SIN CRITERIOS DE DFT y TRASTORNOS DEL ÁNIMO	111
VI.2.2.5. DETERIORO COGNITIVO Y FORMA DE INICIO	111
VI.2.3. DETERIORO COGNITIVO y SEXUALIDAD	113
VI.2.3.1 DETERIORO COGNITIVO y ACTIVIDAD SEXUAL EN LAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS	113
VI.2.3.1.1. ECAS (global) y ACTIVIDAD SEXUAL EN LAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS	113
VI.2.3.1.2. ECAS (cognitivo) y ACTIVIDAD SEXUAL EN LAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS	113
VI.2.3.1.3. ECAS (conducta) y ACTIVIDAD SEXUAL EN LAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS	114

VI.2.3.1.4. DFT y ACTIVIDAD SEXUAL EN LAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS	114
VI.2.3.1.5. DETERIORO COGNITIVO O CONDUCTUAL SIN CRITERIOS DE DFT y ACTIVIDAD SEXUAL EN LAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS.	115
VI.2.3.2. DETERIORO COGNITIVO y SEXUALIDAD.....	115
VI.2.3.2.1. ECAS (global) y SEXUALIDAD.....	115
VI.2.3.2.2. ECAS (cognitivo) y SEXUALIDAD.....	116
VI.2.3.2.3. ECAS (conducta) y SEXUALIDAD.....	117
VI.2.4. SITUACIÓN FUNCIONAL Y SEXUALIDAD	118
VI.2.5. TRASTORNOS DEL ÁNIMO y SEXUALIDAD	119
VI.2.6. TRASTORNOS DEL ÁNIMO y SITUACIÓN FUNCIONAL	120
VI.2.6.1 ANSIEDAD y SITUACIÓN FUNCIONAL.....	120
VI.2.6.2. DEPRESIÓN y SITUACIÓN FUNCIONAL	122
VI.3. COMPARACIONES ESTADÍSTICAS DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS FRENTE A LA SOBRECARGA EN LOS CUIDADORES	125
VI.3.1. SITUACIÓN FUNCIONAL DEL PACIENTE y SOBRECARGA DEL CUIDADOR.....	125
VI.3.1.1. ALSFRS _r y ZARIT.....	125
VI.3.1.2. SITUACIÓN FUNCIONAL AGRUPADA EN 4 ÍTEMS y ZARIT	125
VI.3.2. DETERIORO COGNITIVO EN EL PACIENTE y SOBRECARGA DEL CUIDADOR.....	126
VI.3.2.1. ECAS (global) y ZARIT.....	126
VI.3.2.2. ECAS (cognitivo) y ZARIT.....	127
VI.3.2.3. ECAS (conducta) y ZARIT.....	127
VI.3.2.4. DEMENCIA FRONTOTEMPORAL y ZARIT	128
VI.3.2.5. DETERIORO COGNITIVO O CONDUCTUAL SIN CRITERIOS DE DFT y ZARIT	129
VI.3.2.6. RIESGO DE SOBRECARGA POR EL DETERIORO COGNITIVO.....	129
VI.3.3. TRASTORNOS DEL ÁNIMO DEL PACIENTE y SOBRECARGA DEL CUIDADOR.....	131
VI.3.3.1. ANSIEDAD y ZARIT	131
VI.3.3.2. DEPRESIÓN y ZARIT	131
VI.3.4 ACTIVIDAD SEXUAL y SOBRECARGA DEL CUIDADOR	131
VI.3.5. OTROS ASPECTOS QUE PUEDEN INFLUIR EN LA SOBRECARGA DEL CUIDADOR: Nivel de estudios del paciente y ZARIT	132
VII. DISCUSIÓN.....	136
VII.1. DETERIORO COGNITIVO, CONDUCTA y SITUACIÓN FUNCIONAL	137

VII.2. TRASTORNOS DEL ÁNIMO.....	142
VII.3. OTROS SÍNTOMAS NO MOTORES.....	146
VII.4. SEXUALIDAD EN PACIENTES CON ENM.....	148
VII.5. CUIDADORES.....	155
VIII. CONCLUSIONES.....	160
IX. ANEXOS.....	164
Anexo 1: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.....	165
Anexo 2: ESCALA REVISADA DE VALORACION FUNCIONAL DE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA (ALSFRSr).....	169
Anexo 3: ECAS.....	173
Anexo 4: HOSPITAL, ANSIEDAD Y DEPRESIÓN (HAD).....	183
Anexo 5: CUESTIONARIO EVALUADOR DE LA FUNCIÓN SEXUAL DE LA MUJER.....	186
Anexo 6: CUESTIONARIO EVALUADOR DE LA FUNCIÓN SEXUAL DEL HOMBRE.....	192
Anexo 7: CUESTIONARIO ZARIT.....	195
Anexo 8: CUESTIONARIO PARA EL/LA CUIDADOR/A.....	196
Anexo 9: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	197
X. BIBLIOGRAFÍA.....	204

I.-INTRODUCCIÓN

Las enfermedades de neurona motora (ENM) son un conjunto de enfermedades neurodegenerativas de etiología incierta en la mayor parte de los casos, teniendo en un 5-10% de los casos un carácter hereditario. Caracterizadas por la degeneración de la vía piramidal, comprenden clásicamente: la esclerosis lateral primaria (ELP) (afectación exclusiva de primera neurona motora), atrofia muscular progresiva (AMP) (afectación exclusiva de segunda neurona motora), parálisis bulbar progresiva (PBP) y esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (afectación de primera y segunda neurona motora). Aunque hoy día ya se acepta que se trata de un espectro continuo con la Demencia Frontotemporal (DFT)¹.

I.1. RECUERDO HISTÓRICO

Se atribuye su descripción por primera vez a Jean-Martin Charcot en el siglo XIX con la publicación en 1874 de sus “Lecciones de los Martes”: una serie de reuniones que se celebraron desde 1865 a 1874 en las que Charcot exploraba y disertaba acerca de la sintomatología y patologías de los pacientes que atendía en la consulta; en muchos casos con el paciente o pacientes presentes. Sin embargo, bien es cierto que la recopilación de casos de Charcot se sirvió de otras publicaciones previas, y que las bases de la diferenciación anatómica de los sistemas sensitivo y motor había sido descrita por Charles Bell casi un siglo antes². En dicho tratado describe a una paciente que comienza con debilidad en una pierna seguido de disartria y disfagia, posteriormente debilidad de las 4 extremidades llegando a la tetraplejia y todo ello sin alteración de la sensibilidad, la memoria u otras funciones superiores; en la autopsia percibieron que la porción anterolateral de la médula tenía una consistencia alterada.

La ELA, fue observada en pacientes adultos en los que acontecía, de forma idiopática, una degeneración del sistema motor: tanto de la primera neurona motora en el córtex motor, como sus proyecciones en los haces corticobulbares y corticoespinales y la segunda neurona motora con sus proyecciones a los troncos nerviosos periféricos.

Charcot la denominó así por la induración (esclerosis) que encontraba en los haces corticoespinales laterales degenerados duros y blanquecinos (esclerosis lateral) en pacientes con gran pérdida de masa muscular (amiotrófica).

Actualmente contamos ya con muchos datos que apoyan el hecho de que las enfermedades de neurona motora no afectan exclusivamente al sistema motor, considerándose así un espectro ELA-DFT. Hasta el 50% de los pacientes tienen signos y síntomas extra-motores incluyendo deterioro cognitivo que afecta sobre todo a la función ejecutiva, procesamiento de emociones, cognición social y comportamiento^{3,4}.

Un dato a tener en cuenta en el recuerdo histórico de esta patología, es el importante acúmulo de casos observado entre los años 50 y 60 en lugares concretos del Pacífico occidental (Figura 1).



Figura 1: Lugares del Pacífico Occidental con alta incidencia de ENM entre los años 50-60.

Guam (perteneciente a Estados Unidos), la península de Kii en Japón y Papúa Nueva Guinea. En 1945, el Dr. Zimmerman, médico del ejército naval de Estados Unidos destinado en Guam, observó la gran incidencia de ELA entre la población de Chamorros nativos de dicha isla⁵. Posteriormente, en 1961, se recoge el primer estudio epidemiológico en dos poblaciones separadas pertenecientes al distrito de Muro en la península de Kii en Japón. Kimura y colegas estiman que la ELA tiene en estas poblaciones, una incidencia 100 veces mayor que en el resto de Japón⁵. Por este motivo, el localismo para referirse a esta enfermedad es “Enfermedad de Muro”. Y entre 1962 y 1980, Gaduseck⁶ recogió 97 casos de ELA en el sur de Papúa (Nueva Guinea) con una población de 7000 habitantes. Siendo así estas tres localizaciones, los puntos con mayor incidencia de ELA del mundo durante un tiempo. Posteriormente se ha documentado un descenso importante en la frecuencia de esta entidad en los territorios mencionados, llegando incluso en algún caso a hablar de la desaparición de esa gran incidencia⁷, aunque estudios posteriores lo han desmentido^{8,9}.

Como particularidad añadida en estas zonas, la enfermedad se asocia con frecuencia (en los casos o en sus familiares) con parkinsonismo y deterioro cognitivo, siendo denominada la entidad como “Complejo Demencia-Parkinson”. Desde el inicio llamó la atención la agrupación familiar de esta patología, pero hasta la fecha no ha sido posible determinar un origen genético. Así mismo, las distintas hipótesis acerca de factores ambientales implicados en la etiología, tampoco han resultado concluyentes. Ampliaremos este punto en el apartado de etiología.

I.2. EPIDEMIOLOGÍA

Las ENM, y la ELA como su mayor representante, son consideradas como “enfermedad rara”, con baja incidencia y prevalencia (condicionada por la rápida evolución en la mayoría de los casos), cuyo estudio epidemiológico no resulta fácil. En líneas generales se cifra una incidencia de 1,6-1,7/100.000 habitantes al año^{10,11} y prevalencia de 4,42/100.000 habitantes-año¹¹. En España, la incidencia y la prevalencia de la ELA se cifró en 2018 en 1,4 y 5,4 por 100.000 habitantes, respectivamente¹², y en un estudio más reciente de 2021, realizado en las regiones de Cataluña y Valencia publican una incidencia entre 1,351 y 1,754/100.000 habitantes al año, y una prevalencia entre 3,248 y 5,120/100.000 habitantes¹³.

La metodología de los estudios epidemiológicos es variada. En un principio se realizaban los estudios de forma retrospectiva o utilizando los registros de mortalidad. Se siguieron de estudios prospectivos a través de la inclusión de los pacientes en los principales registros de pacientes con enfermedades de neurona motora de las poblaciones a estudio^{14,15} con el riesgo de sesgo de selección que ello conlleva, dada la posibilidad de que no todos los pacientes del área estudiada se encuentren registrados en el centro de referencia, así como el sesgo de incluir en estos registros aquellos pacientes más jóvenes y/o con un mejor estadio funcional¹⁶. Por último, están los estudios basados en población, en los que se intenta corregir este sesgo incluyendo al total de la población afectada independientemente de la condición o edad. En cualquier caso, parece que sumar fuentes aporta beneficios y da solidez a los resultados¹⁶. En general, los estudios retrospectivos muestran cifras menores de incidencia y prevalencia que los prospectivos^{17,18}

La mayor parte de los estudios epidemiológicos realizados muestran un incremento de incidencia y prevalencia a lo largo del tiempo que atribuyen en parte al envejecimiento de la población y la relación de la aparición de la enfermedad a edades más tardías de la vida. Aunque en las últimas revisiones, al estandarizar los datos, el incremento en incidencia no está tan claro^{11,17}.

La distribución geográfica de las ENM es heterogénea en los distintos puntos del planeta. La incidencia varía en los diferentes estudios con cifras que van desde 0.6 a 3.8

casos por 100000 habitantes y año^{19,20}. Se ha descrito un gradiente de incidencia norte-sur y oeste-este siendo las incidencias más altas en el norte de Europa y las más bajas en el sudeste Asiático¹⁹⁻²¹. Este gradiente también se ha puesto de manifiesto en España²². Las posibles explicaciones que se han atribuido a este fenómeno son varias^{10,11,17,21}: La mayor presencia de la expansión de hexanucleótido GGGGCC en el gen *C9orf72* en el oeste asiático y Europa que apunta a un ancestro común en la población caucásica, la esperanza de vida mayor en áreas desarrolladas, y factores ambientales asociados aunque no hayan sido identificados. Da peso a este punto, el cambio tan importante en incidencia y prevalencia en las regiones de Guam, la península de Kii y Guinea occidental basados en modificaciones del estilo de vida^{5,21}.

En cuanto a las etnias, muchos estudios han apuntado a una mayor incidencia en población caucásica que en etnias asiáticas, africanas o hispanas^{18,21,23,24}, en parte por los mismos motivos que las variaciones geográficas: La mayor presencia de la expansión de hexanucleótido GGGGCC en el gen *C9orf72* en la población caucásica y la esperanza de vida mayor ya que coincide la población caucásica en áreas desarrolladas. Otros estudios muestran una menor mortalidad en poblaciones de orígenes mixtos señalando la mezcla interracial como un posible efecto reductor de la incidencia²⁵. Sin embargo, también se han publicado estudios que no han mostrado esas diferencias raciales, como el estudio realizado en Londres en 2012 donde no se constató una diferencia significativa entre pacientes con origen europeo vs africano²⁶.

Atendiendo a la edad y el sexo, todos los estudios evidencian una mayor incidencia en hombres respecto a mujeres y con un pico de incidencia en edades entre los 60-80 años, descendiendo la incidencia en edades superiores a estas cifras^{10,11,17,27}.

La supervivencia de la ELA, se ha descrito más prolongada en poblaciones asiáticas¹¹ y se ha relacionado este hecho con la edad de presentación más joven, menor presencia de formas de inicio bulbar y menor presencia de la expansión en *C9orf72* que se relaciona a su vez con mayor presencia de deterioro cognitivo y peor pronóstico.

I.3. ETIOLOGÍA

La etiología de la ELA o las enfermedades de neurona motora, continúa siendo desconocida a pesar de todos los estudios realizados hasta el momento. Sí hay acuerdo en pensar que se trata de una enfermedad de etiología multifactorial, resultado de la interrelación de factores genéticos, metabólicos y ambientales²⁸⁻³⁰.

De hecho, se han realizado estudios copiando modelos matemáticos ya utilizados en enfermedades como el cáncer, que describen la etiología de la ELA como de “6 pasos”³¹ en los que cada uno de ellos podría ser una exposición a un factor ambiental, la edad, o una predisposición genética. Y la enfermedad resultaría de la suma de estos 6 pasos.

Las formas familiares y esporádicas de ELA presentan un fenotipo común e incluso se han descrito coincidencias en rutas fisiopatológicas^{32,33} lo que incide en la etiología multifactorial en la que la genética podría tener un papel también en las formas esporádicas.

I.3.1. Genética

Desde que se descubrió la mutación en *SOD1* como responsable de algunos casos familiares de ELA en 1993³⁴, el estudio de la base genética en la etiología de las ENM ha sufrido un crecimiento exponencial, sobre todo en los últimos años con la ayuda de los avances y la mejora en la tecnología utilizada.

Hasta en alrededor del 10% de los casos se detecta un origen familiar de la enfermedad. Se han descrito mutaciones en más de 25 genes claramente asociados a la ELA, con patrones de herencia mayoritariamente dominante aunque también autosómica recesiva y con penetrancia variables o incluso un origen poligénico u oligogénico^{32,33,35}. En otros casos se han publicado también mutaciones en otros muchos genes en muestras pequeñas, pendientes aún de confirmación. Esta información está en continuo cambio y aumento y puede ser consultada online en: <http://alsod.iop.kcl.ac.uk/>

La genética en las enfermedades de neurona motora es muy compleja. Influyen la heterogeneidad alélica (distintas mutaciones dando lugar a un mismo fenotipo) y el hecho de que muchas de las mutaciones conocidas presentan pleiotropía^{29,32,36} que, más allá del espectro con la DFT, pueden ocasionar fenotipos tan distintos como un CMT (*VCP*³⁷, *KIF5A*³⁸), paraparesia espástica familiar (*KIF5A*³⁸), miopatías o enfermedad de Paget (*VCP*³⁷), ataxias (*TBK1*³⁹, *ATXN2*), parkinsonismo (*TBK1*³⁹, *C9Orf72*)...

A día de hoy, la mutación hallada más frecuentemente en las formas familiares es la expansión del hexanucleótido GGGGCC en el gen *C9Orf72*⁴⁰, que junto con *SOD1*, *TARDBP*, y *FUS*, suponen entre el 60-80% de las formas familiares²⁹

Dado que las formas familiares son clínicamente indistinguibles de las esporádicas y que no existe tratamiento específico para ninguna de las formas, la relevancia de la realización de estudios genéticos en pacientes con enfermedad de neurona motora radica principalmente en la posibilidad de consejo genético a los familiares y la investigación. La solicitud de dicho estudio en familiares asintomáticos es motivo de controversia⁴¹ ya que, por una parte, puede beneficiar en cuanto a la toma de decisiones posteriores (tanto económicas como vitales en relación a la descendencia), y contribuir al conocimiento de estadios presintomáticos de la enfermedad. Pero, por otra parte, la penetrancia incompleta hace que el hecho de presentar la mutación no garantice el desarrollo de la enfermedad. Esta incertidumbre ante el padecimiento de una enfermedad devastadora y sin tratamiento preventivo ni cura puede tener implicaciones psicológicas, por lo que toda esta información debe ser transmitida por profesionales especializados que puedan informar y acompañar tanto previo como posteriormente al resultado.

I.3.2. Factores ambientales

La presencia de zonas con alta incidencia de ENM ha llevado al estudio de factores ambientales como contribuyentes al desarrollo de la enfermedad. Si bien, hasta la actualidad, ninguno ha podido ser confirmado.

Uno de los primeros factores ambientales relacionados con enfermedades de neurona motora surgió a raíz del estudio de la gran acumulación de casos en la isla de Guam⁹ y la península de Kii⁴² en Japón. Se postuló que la **β -N-metilamino-L- alanina** (BMAA) presente en las semillas de Cycas (una especie de palmera) con las que los Chamorros preparaban harina y utilizado también en la medicina tradicional japonesa⁴³, actuaría como neurotóxico. Si bien, no fue confirmado ya que estudios posteriores demostraron que las cantidades de harina que habría que consumir para favorecer la enfermedad eran excesivas. Se apuntó entonces al consumo del murciélago de la fruta que actuaría como acumulador de toxinas ya que se alimenta de semillas de Cycas y la concentración de toxinas en su carne es alta, pero también se desestimó porque no se consumía este murciélago en todas las zonas endémicas y la enfermedad se mantuvo a pesar de que se dejó de consumirlo en los lugares en los que se hacía^{5,9,42,43}.

Los **pesticidas** utilizados en agricultura, y en concreto los organofosforados y los insecticidas organoclorados⁴⁴, han sido objeto de estudio y relacionados con mayor presencia de ELA en aquellas personas que a lo largo de su vida habían estado expuestas^{29,44-46}. Congruente con estos datos es la neurotoxicidad conocida de dichos compuestos. Sin embargo, las asociaciones en los distintos estudios han sido débiles debido en parte a la dificultad de aislar dicha exposición de otros muchos factores o a los tamaños muestrales. Otros estudios como el realizado en Andalucía⁴⁷ con 519 pacientes y 8.384.083 controles, no encontraron diferencia en la exposición a pesticidas entre ambos grupos.

La exposición a **metales pesados**^{28,29,48} ha sido repetidamente estudiada. El plomo es el que más comúnmente se ha relacionado, pero también otros como el selenio, mercurio, zinc o cadmio. De nuevo, también se han realizado estudios que han fracasado a la hora de confirmar esta asociación.

En relación a la **actividad física**^{28,29,49,50}, se ha observado como factor de riesgo la actividad física intensa o el deporte de élite; en parte incentivado por la presencia de deportistas famosos con ENM y la alta representación de personas con esta condición de deportistas en las series. Relacionan el ejercicio intenso con mayor probabilidad de neurodegeneración, pero también se ha atribuido un efecto beneficioso a la actividad física moderada y se ha planteado que la sobre representación de pacientes deportistas

pueda ser un sesgo condicionado por tener estas personas una evolución más prolongada.

El **índice de masa corporal**^{48,51,52} se ha relacionado tanto con el riesgo como con el pronóstico, teniendo las personas con bajo IMC más riesgo de contraer la enfermedad y peor pronóstico una vez la tienen.

Otros^{28,29,53,54} factores que se han visto implicados como incrementadores del riesgo de presentar ENM son el tabaco, el servicio militar, los traumatismos previos, los campos electromagnéticos o la microbiota intestinal.

I.3.3. Factores metabólicos

La tercera rama en estudio respecto a la etiología de las ENM, son alteraciones a nivel metabólico. Múltiples estudios han evidenciado alteraciones metabólicas en los pacientes con ENM^{55,56}. En la población adulta sana, la tendencia natural es un equilibrio entre la energía que entra a través de la alimentación y la que se consume en los procesos metabólicos. En las personas con ENM se da la paradoja de un estado hipermetabólico^{55,56} con balance negativo de energía y alteración en el metabolismo de lípidos y glúcidos. Lo esperable en la ELA sería que, junto con la reducción de la ingesta condicionada por la disfagia, se redujera el gasto energético debido a la menor masa muscular disponible. Sin embargo, el gasto energético es mayor de lo esperado.

En personas con ENM se observa mayor presencia de hiperlipemia y resistencia a insulina que en la media poblacional. Esta hiperlipemia que presentan muchos pacientes se ha observado también en modelos animales, y un estado hipermetabólico incluso en fases presintomáticas de la enfermedad; dando así lugar a la teoría de la posible contribución de estas alteraciones como causa de la enfermedad. Si bien, también hay otras teorías que marcan estos fenómenos como una consecuencia más que una causa.

Los estudios epidemiológicos muestran que la frecuencia de las ENM es mayor en varones y esta diferencia se reduce en edades avanzadas. Por este motivo, las

diferencias en el metabolismo hormonal⁵² también han sido subrayadas como contribuyentes etiológicos.

I.4. FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de las enfermedades de neurona motora sigue siendo desconocida. Se han descrito múltiples mecanismos implicados a distintos niveles, sobre todo a través de los conocimientos obtenidos a raíz de las proteínas y funciones alteradas en las formas genéticas, o de modelos animales (Figura 2). Pero el grado de participación de cada una de ellas es desconocido, y sigue siendo un campo abierto en el que se van añadiendo aportaciones. Se postula que los distintos mecanismos alterados puedan ser parte de una red que finalice en la muerte neuronal.

Los múltiples mecanismos señalados en la fisiopatología de la ELA son^{50,57}:

- Estrés oxidativo e incremento de radicales libres
- Alteración en la homeostasis proteica y agregados proteicos
- Excitotoxicidad por glutamato
- Alteración en el transporte axonal
- Alteración en el metabolismo del ARN
- Fallos en el transporte núcleo-citoplasmático
- Disfunción en el retículo endoplasmático
- Fallos en la reparación de ADN
- Neuroinflamación.
- Disfunción de oligodendrocitos
- Disfunción mitocondrial

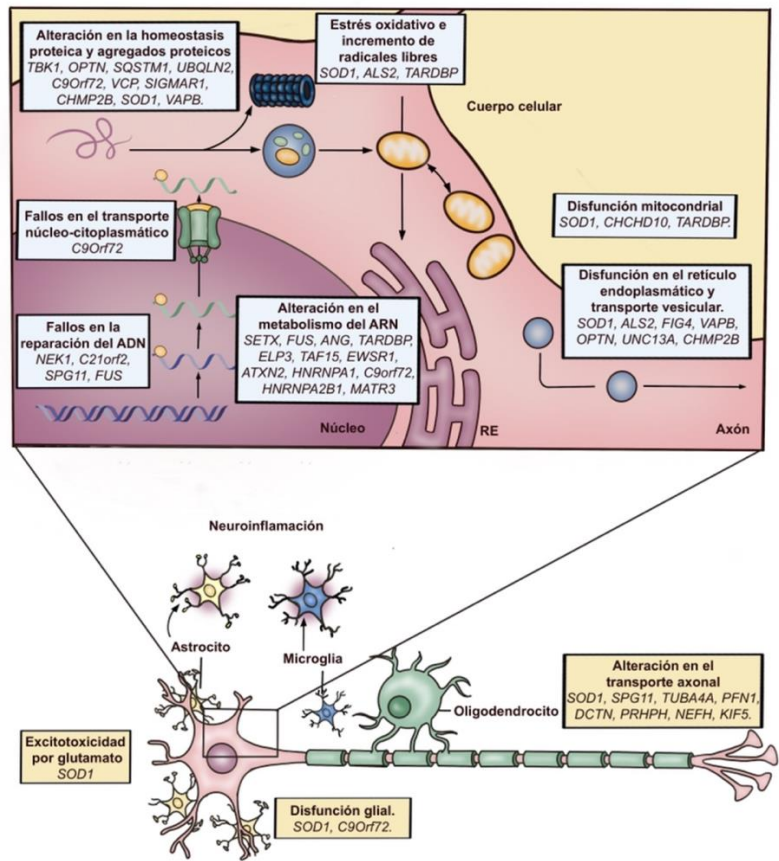


Figura 2: Principales vías y genes implicados en la fisiopatología de la ELA

En la histopatología, es característica la presencia en las neuronas motoras de inclusiones intracitoplasmáticas⁵⁰ compuestas por proteínas ubiquitinadas. El principal componente de esos agregados es TDP43 en la mayoría de los casos (a pesar de que las formas de ENM por mutaciones en *TARDBP* no son frecuentes), en otros casos se trata de SOD1 anormalmente plegada u otras proteínas como P62.

I.5 CLÍNICA

I.5.1. Sintomatología motora

La clínica típica de la ELA^{1,27,49,58,59} es la consecuencia de la afectación de la 1ª y 2ª neurona motora: espasticidad, debilidad muscular progresiva junto a atrofia, calambres, fasciculaciones, disartria, disfagia. Clínicamente las formas familiares son indistinguibles de las esporádicas¹.

El inicio suele ser focal y asimétrico. La localización dependerá de la región del neuroeje afectada y con diseminación a regiones anatómicas próximas de un modo que se ha comparado a las enfermedades por priones. En aproximadamente el 65% de los casos el inicio es espinal afectando a alguna extremidad. En el 30% de los casos el inicio es bulbar (con la aparición de disartria, disfagia y labilidad emocional) y en alrededor del 5% el inicio es a nivel respiratorio, con pérdida de peso o deterioro cognitivo.

El espectro clínico en las enfermedades de neurona motora va desde los casos de afectación exclusiva de primera neurona motora con espasticidad, hiperreflexia, aparición de reflejos patológicos y enlentecimiento de movimientos, hasta aquellos de 2ºNM con debilidad, amiotrofia, fasciculaciones y/o calambres e hipotonía. Para ser denominada Esclerosis Lateral Primaria se requiere afectación exclusiva de primera neurona motora durante 4 años, aunque los criterios diagnósticos más recientes la definen como “posible” entre 2 y 4 años⁶⁰. Del mismo modo, se utiliza este tiempo para la consideración de Atrofia Muscular Progresiva en cuanto a la afectación exclusiva de segunda neurona motora, aunque no hay criterios diagnósticos para esta entidad⁶¹.

En relación a la localización anatómica de la clínica motora^{1,58} se definen varios fenotipos a parte de la forma clásica:

- Parálisis Bulbar Progresiva: cuando el inicio afecta a esta región y predomina la disfagia y la disartria espástica.
- Pseudobulbar.
- Hemiplejía (o síndrome de Mills).
- ELA Respiratoria por debilidad de diafragma.
- ELA axial por afectación de musculatura paravertebral.

- “Flail arm” (o variante Vulpian-Bernhart) cuando afecta de forma relativamente simétrica a los dos brazos.
- “Flail leg” cuando la afectación es en las dos piernas.
- Forma pseudopolineurítica: cuando la distribución asemeja una polineuropatía.

A pesar de que la descripción y definición de la enfermedad fue por la afectación motora, ya es considerada una enfermedad multisistémica. La afectación cognitiva es clara y será comentada más adelante, pero además se han documentado síntomas y alteraciones a otros niveles:

I.5.2. Sintomatología extrapiramidal

En el contexto de valorar las enfermedades de neurona motora como enfermedades neurodegenerativas multisistémicas, se ha documentado de forma casi anecdótica en frecuencia, aunque documentado incluso con estudios de neuroimagen y necropsia, afectación extrapiramidal. Desde cuadros muy evidentes como los descritos en el complejo Demencia-Parkinson del pacífico occidental⁸, a apreciaciones más sutiles en ENM clásicas como rigidez extrapiramidal⁶² en lugar de espasticidad, alteraciones posturales con retropulsión⁶³, caídas hacia atrás, hipocinesia o incluso movimientos anormales del tipo corea o balismos⁶⁴.

I.5.3. Síntomas disautonómicos

Se ha descrito afectación del sistema nervioso autónomo⁶⁵ con clínica como incontinencia urinaria, alteraciones del tránsito intestinal (estreñimiento, diarrea), hipotensión ortostática o alteraciones cardíacas. En general, la clínica padecida en los pacientes por afectación del SNA es poco frecuente y sutil, aunque hay estudios como el de Piccione⁶⁶ en el que hasta 1/3 de los pacientes referían clínica a este nivel, y en estudios con asintomáticos⁶⁷ se han detectado alteraciones en el SNA cuando se han estudiado.

La hipotensión ortostática se define como la caída >20mmHg de la tensión arterial sistólica, descenso de la diastólica en 5-10mmHg e incremento de la frecuencia

cardiaca en más de 30 latidos por minuto cuando se compara la TA en sedestación frente a la obtenida en bipedestación o en decúbito frente a sedestación. Un estudio de 2002⁶⁸ en el que se apreció afectación del SNA a nivel cardiaco, no evidenció hipotensión ortostática. Sin embargo, un estudio posterior, de 2021, realizado por Iscan⁶⁹ ha mostrado que el 22% de los pacientes con ELA incluidos en su estudio sí que presentaban hipotensión ortostática.

A nivel cardiaco, se pensaba que la afectación ocurría en estadios avanzados⁷⁰ de la enfermedad, pero estudios más recientes⁶⁹ han evidenciado alteración en todas las fases de la enfermedad sobre todo por diferencias significativas en la variabilidad de la frecuencia cardiaca y el estudio de parámetros del ritmo cardiaco. El fallecimiento por fallo cardiaco es la segunda causa de muerte en pacientes con ELA^{69,70}, después del fallo respiratorio. La disfunción del SNA a nivel cardiaco ha sido descrita en múltiples ocasiones, incluso en estudios postmortem. Sin embargo, la clínica a este nivel no es algo que se estudie de rutina en los pacientes, los cardiólogos/as no forman parte de los equipos multidisciplinares de atención a pacientes con ELA y, por tanto, probablemente esté infradiagnosticada.

En el estudio de Choi⁷⁰ en el que revisan 64 pacientes a lo largo de 5 años, describen una miocardiopatía de Takotsubo en 9 pacientes. La etiología de este cuadro no está completamente filiada, pero una de las causas con más peso es una excesiva respuesta simpática y toxicidad por catecolaminas.

Estudios con RM cardiaca⁶⁷ han mostrado datos como una captación precoz de gadolinio asociados a edema por denervación que se han puesto en relación con una disregulación primaria del sistema simpático a nivel cardiaco.

En cuanto a los síntomas del tracto urinario, clásicamente se definía a la ELA con preservación de la afectación esfinteriana y se atribuía la escasa clínica miccional descrita a la movilidad reducida en estadios avanzados. Pero algunos estudios^{71,72} señalan afectación primaria a este nivel. En un estudio de Arlandis⁷² realizado en el Hospital de la Fe de Valencia encontraron que el 43,6% de los 55 pacientes estudiados cumplían criterios de afectación del tracto urinario inferior sintomática (señalando clínica tanto de almacenamiento (nicturia, incremento de la frecuencia) como de

vaciado (vaciado incompleto)) y el 26,3% incontinencia urinaria. El hallazgo más frecuente en aquellos pacientes a los que se les realizó estudio urodinámico fue la hiperactividad del detrusor junto a obstrucción por dificultad de relajación del esfínter externo o en el cuello de la vejiga. La disfunción eréctil en los varones está poco documentada. En el estudio de Piccione⁶⁶ la registran en el 10% de los pacientes y en otro de 1997 de Low⁷³ en pacientes del pacífico occidental, en el 50% (pero en este estudio son sólo 11 casos los estudiados).

En el tracto digestivo la sintomatología más frecuente es el estreñimiento^{65,66,74} (que puede estar además condicionado por la menor movilidad de los pacientes) pero también está descrita la incontinencia fecal, el retardo en el vaciamiento gástrico o la lentitud en la progresión en el tránsito intestinal.

I.5.4. Dolor

Otro de los síntomas que ha ido cobrando relevancia en la descripción de la ELA es el dolor. Tradicionalmente, y basándose en la descripción de la ELA como una enfermedad con afectación exclusivamente motora, se describía la ELA como una enfermedad indolora y se asumía que el dolor que pudiese aparecer era tardío y consecuencia de la inmovilización o posturas mantenidas. Sin embargo, ya se conoce que el dolor es un síntoma muy presente en todas las etapas de la enfermedad, que incluso puede preceder la sintomatología motora^{75,76}. La prevalencia del dolor difiere mucho de unos estudios a otros pero por las últimas revisiones y metaanálisis^{75,77} se estima entre un 60-75% de los pacientes.

La manifestación más frecuente son los calambres musculares y la espasticidad. Otras formas de dolor neuropático (tanto espontáneo (sensación urente, disestesias...) como evocado (alodinia, hiperalgesia...) son menos frecuentes⁷⁶.

El dolor secundario (sobre todo nociceptivo) ocurre como consecuencia de la debilidad, atrofia y posturas mantenidas con cambios en tejido conectivo, contracturas y retracciones articulares. La región más frecuentemente afectada por este tipo de dolor son los hombros y extremidades superiores seguido de dolor lumbar. Otras veces el

dolor viene por lesiones o úlceras ocasionadas por las mascarillas de ventilación no invasiva.

Dado que el dolor se relaciona con mayor tasa de depresión y peor calidad de vida^{76,78}, es importante prestar atención a esta sintomatología, intentar elucidar el mecanismo subyacente e instaurar un tratamiento adecuado.

I.6. CAMBIOS COGNITIVOS, EMOCIONALES Y DEL COMPORTAMIENTO

I.6.1. Deterioro cognitivo

El deterioro cognitivo, aunque excluido de las descripciones iniciales de ENM, es ya identificado dentro del espectro clínico desde hace bastante tiempo⁷⁹ y actualmente, ampliamente reconocido hasta en un 30-50% de los pacientes, llegando a cumplir criterios de DFT entre un 10 y un 15%^{4,80,81}

Para el diagnóstico del deterioro cognitivo en las enfermedades de neurona motora, se establecieron los criterios diagnósticos revisados de ELA-DFT⁸² (Strong 2017), modificando los previos de 2009⁸³.

Estos criterios se dividen en 3 niveles de complejidad en los que se van incorporando técnicas y procedimientos, siendo el primer nivel (I) el recomendado para la práctica clínica, el segundo (II), con mayor caracterización, para los ensayos clínicos y el tercero (III) para investigación. Además, se establecen 3 ejes para completar el diagnóstico que hay que seguir de forma ordenada:

El **primer eje** es la caracterización de la variante de ENM: para ello creen recomendable continuar con la nomenclatura clásica que hace referencia a la localización anatómica y la predominancia sintomática de primera o segunda neurona motora como: ELP, AMP, PBP, ELA, atrofia monomérica, diplejía braquial o de miembros inferiores...Creen recomendable que los pacientes diagnosticados de ELA cumplan criterios de El Escorial⁸⁴ revisados o Awaji⁸⁵ revisados, pero dejan esta especificidad para los niveles II y III. La solicitud de estudios genéticos en el nivel I será sólo si hay sospecha de causa hereditaria, y de forma más exhaustiva en los otros niveles.

El **segundo eje** es la definición de la afectación neuropsicológica. Aconsejan la realización a todos los pacientes de una batería a modo de screening para lo que recomiendan utilizar el ECAS o el ALS-CBS. Para los niveles II y III son necesarias baterías más específicas y complejas y la realización por parte de neuropsicólogos y/o

especialistas del lenguaje. De este estudio se obtiene una clasificación en varias categorías dependiendo del tipo y severidad de alteración neuropsicológica⁸²:

- Pure ALS (sin alteración neuropsicológica)
- ALSci (con deterioro cognitivo: disfunción ejecutiva, alteración del lenguaje o ambos)
- ALSbi (con trastorno del comportamiento: apatía o dos de los criterios de Rascowsky⁸⁶)
- ALScibi (con deterioro cognitivo y trastorno del comportamiento sin llegar a cumplir criterios de DFT)
- ALS-FTD (con demencia frontotemporal)

El **tercer eje** hace referencia a la descripción de la sintomatología no motora (distinta de la neuropsiquiátrica o cognitiva) como disautonomía, signos extrapiramidales, de afectación cerebelosa, alteración sensitiva o de los movimientos oculares.

Se han intentado identificar factores de riesgo que condicionen una mayor predisposición para el desarrollo de esta sintomatología, siendo la presencia de la expansión en *C9orf72*, mayor edad al diagnóstico, ser mujer y bajo nivel educativo^{87,88} los que han sido señalados. Un estudio de 2015 realizado por Palmieri⁸⁸ con 260 pacientes, describe un riesgo de 2 veces mayor en mujeres de presentar disfunción ejecutiva. Si bien, este dato no está claramente explicado en la actualidad.

En cuanto a la expansión en *C9orf72* se ha asociado también con deterioro cognitivo más grave incluso en pacientes no dementes⁸⁷

Existe controversia respecto a si el inicio bulbar sería un factor de riesgo para desarrollo de deterioro cognitivo. Algunos estudios han evidenciado mayor afectación cognitiva en pacientes que inician la enfermedad a nivel bulbar⁸⁹, mientras que, estudios más recientes, lo que han mostrado ha sido mayor afectación cognitiva junto a la presencia de sintomatología bulbar independientemente del lugar de inicio de la enfermedad^{4,90}.

A pesar del reconocimiento de deterioro cognitivo como manifestación extra motora en las ENM, su tipificación no está tan clara. Son muchas variables a tener en cuenta: distintos aspectos a evaluar (memoria, función ejecutiva, alteración visuoespacial,

esfera emocional, del comportamiento...) y diversas baterías para la evaluación de cada una de ellas con el hándicap además de que no todas contemplan las limitaciones motoras de los pacientes.

La variación en el porcentaje de detección de deterioro cognitivo entre el 30-50% de los pacientes depende del estudio y de la batería neuropsicológica que haya utilizado. El perfil de deterioro cognitivo incluye afectación de lenguaje, función ejecutiva, fluencia verbal, cognición social y memoria verbal⁹¹.

La **alteración del lenguaje** que en un principio era atribuida a la alteración ejecutiva, está presente en el 30-40% de pacientes sin demencia, independientemente de la disfunción ejecutiva, la disartria o la alteración respiratoria⁹¹. Esta alteración del lenguaje puede incluir:

- Alteraciones en el procesamiento y comprensión sintáctica
- Fallos en nombrar verbos y procesar verbos de acción
- Parafasias semánticas y fonémicas
- Fallos en deletreo

Se ha sugerido, que las alteraciones del lenguaje encontradas en los pacientes con ELA son debidas a que se trata de un continuum con el espectro de la afasia primaria progresiva no fluente o agramática^{87,91}.

La **fluencia verbal**^{4,80,87,91,92} en el estudio del deterioro cognitivo en las ENM, se extrae como un ítem independiente del lenguaje y la función ejecutiva debido a que se ha demostrado como marcador sensible y precoz del deterioro cognitivo asociado a la ELA. Sobre todo, la reducción de la fluencia verbal fonémica.

La **función ejecutiva**⁹³ es un conjunto de procesos que engloba la memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, control mental, atención, planificación, inhibición...Esta función ejecutiva^{4,87,92} se ha mostrado alterada en múltiples estudios en pacientes con ELA. En algunos estudios la diferencia respecto a controles no es tan grande⁴, y atribuyen este resultado a la extracción de este ámbito de estudio de la fluencia verbal, que es lo que más peso otorga a la diferencia entre pacientes y controles. Esta función ejecutiva se ve alterada además por otros aspectos como la depresión, que empeora el fallo en función ejecutiva⁸⁷.

La **memoria** también puede estar en cierto grado afectada, pero la base de este fallo es cuestión de debate, ya que no suele aparecer de forma aislada sino como consecuencia de la alteración de la función ejecutiva. Por este motivo, los criterios diagnósticos del espectro ELA-DFT⁸² no tienen en cuenta la afectación de la memoria. Sin embargo, Hay estudios que apuntan a una afectación directa a este nivel⁹⁴. Hay estudios que han demostrado la alteración de la memoria a corto y medio plazo en pacientes con ELA y se ha correlacionado con el volumen de sustancia gris del hipocampo que se ha demostrado reducida en pacientes al comparar con controles^{95,96}.

Por último, la **función visuoespacial**⁴ suele estar preservada o con afectación tardía y en relación con otros déficits.

Por tanto, de las áreas exploradas de forma habitual, hay 3 que se señalan como “típicas de la ELA” y son el lenguaje, la fluencia verbal y la función ejecutiva, mientras que la alteración en la memoria y la función visuoespacial no se considera típica de la ELA, independientemente de que también pueda haber fallos en estas áreas, pero, como se ha señalado, o son menores o se ponen en relación con otros déficits asociados.

La evolución del deterioro cognitivo a lo largo del tiempo ha sido objeto de estudio y debate. Los estudios de seguimiento son escasos, con tiempos de evolución no demasiado largos (entre 6 y 18 meses) y los resultados son dispares⁹³. Algunos no muestran una progresión a lo largo del tiempo. Aunque los pacientes desde el inicio puntúan menos que los controles en las pruebas cognitivas, este déficit se mantendría estable^{93,97,98}. Sin embargo, parece que sí que habría menor “efecto aprendizaje” en los pacientes que en controles cuando se les pasa la batería ECAS lo que podría interpretarse como un estado “presintomático” del deterioro cognitivo.

Otros autores^{80,93} sí que han demostrado deterioro en el seguimiento en el tiempo, lo cual es más congruente con la percepción de familiares y cuidadores que sí refieren ese empeoramiento en las tareas del día a día.

La dificultad principal que tienen las baterías de estudio de cognición en pacientes con ENM, es diferenciar el deterioro cognitivo genuino, de los déficits que aparecen como consecuencia del deterioro motor. En un estudio de 2013 en el que sí realizan una evaluación cada 6 meses a los pacientes y un total de 4 evaluaciones, obtienen que

aquellos que tienen deterioro cognitivo al inicio, tienden a empeorar; los que tienen DFT en el debut, empeoran más rápido y los que no tienen alteraciones cognitivas al inicio tienden a permanecer estables⁸⁹.

Otro estudio de 2018 concluye que el deterioro cognitivo empeora conforme avanza la enfermedad⁴ a nivel motor. Este estudio, aunque no es longitudinal, llega a esta conclusión por el hecho de correlacionar peores puntuaciones en el ECAS con el sistema de estadio clínico de King, que es el que evalúan (aunque también valoran a los pacientes con la escala ALSFRS_r). Este estadio clínico de King⁹⁹ clasifica la enfermedad de la siguiente manera:

Grado 1: Inicio de los síntomas (afectación de la primera región).

Grado 2A: Diagnóstico.

Grado 2B: Afectación de una segunda región.

Grado 3: Afectación de una tercera región.

Grado 4A: Necesidad de gastrostomía.

Grado 4B: Necesidad de soporte ventilatorio (ventilación no invasiva)

El deterioro cognitivo se ha asociado con progresión más rápida y un peor pronóstico^{89,100}. Las hipótesis en cuanto al porqué son: el menor cumplimiento terapéutico debido a los trastornos de comportamiento y la incapacidad del paciente para medir las consecuencias del incumplimiento terapéutico, pero también se ha explicado por la asociación del deterioro cognitivo con el inicio bulbar y la progresión más rápida en estos casos. La convivencia es peor en los pacientes con deterioro cognitivo, ya que condiciona un mayor grado de ansiedad y desgaste en los cuidadores⁸⁰.

1.6.2. Cambios en la percepción de las emociones y la cognición social

Muchos estudios han mostrado que los pacientes con ELA tienen alterada la percepción de las emociones^{90,101} de modo que tienen fallos en el reconocimiento

emocional (en caras o prosodia) y en la atribución de la carga emocional, así como disminución de la excitabilidad cuando se les presenta material con carga emocional.

En un metaanálisis de 15 estudios realizado por Bora en 2017¹⁰¹, se concluyó que los pacientes con ELA tienen una afectación importante del reconocimiento facial de las emociones, especialmente para el disgusto y la sorpresa.

Aunque hay pocos estudios al respecto, parece que los pacientes con ELA tienen más alexitimia⁸⁷ (incapacidad para reconocer sus propias emociones) que los controles.

La cognición social es un conjunto de procesos cognitivos usados para codificar y decodificar, almacenar, recuperar y utilizar la información sobre la gente en las relaciones sociales. Tiene varias dimensiones como la teoría de la mente, la empatía y el razonamiento moral. La teoría de la mente se puede dividir en cognitiva cuando implica los pensamientos, creencia o intenciones del otro, y afectiva si lo que está presente son las emociones o sentimientos del otro. Los estudios sobre la teoría de la mente han dado resultados controvertidos debido a la variedad de tareas utilizadas para evaluarlo, al estado cognitivo del paciente o la presencia de síntomas depresivos⁸⁷.

El razonamiento sobre las creencias o sentimientos del otro se puede dividir en 3 partes¹⁰²: 1º la “representación de la propia realidad”, (lo que uno cree) e implica funciones cognitivas como la atención, percepción, memoria semántica y episódica, 2º la “inferencia de creencias”, esto es: pensar qué es lo que piensa o siente el otro y este aspecto sería específico de la teoría de la mente. Y por último y 3º es la “inhibición de la propia perspectiva” que sí depende de la función ejecutiva.

Un estudio de 2015 (van der Hulst et al)¹⁰³ mostró que el 36% de los pacientes tenían fallos en la teoría de la mente afectiva y cognitiva, el 12% solo en la afectiva y el 3% en la cognitiva. Otros estudios han demostrado mayor afectación de la teoría de la mente afectiva¹⁰²

Por tanto, parece que la teoría de la mente afectiva está sistemáticamente afectada mientras que la teoría de la mente cognitiva está en relación con el deterioro cognitivo. Aún no está cerrado el debate de si la teoría de la mente está afectada per sé, o es consecuencia de la disfunción ejecutiva¹⁰⁴ aunque hay estudios como el de Carlier de 2015¹⁰² que pone de manifiesto que, aunque estos dos aspectos están relacionados,

sí que hay afectación de la teoría de la mente en pacientes de forma independiente de la afectación de función ejecutiva e incluso muestran una correlación anatómica mediante PET localizando la teoría de la mente en el córtex prefrontal dorsomedial y dorsolateral así como en el área suplementaria.

En 2007 un estudio de Zimmerman¹⁰⁵ mostró, en pacientes con ELA bulbar, alteración en el 62% de los pacientes, en el reconocimiento emocional sin relación con alteraciones cognitivas, pero el test que utilizaban como *screening* de deterioro cognitivo era el MMSE, que no es de las baterías más sensibles ni específicas para detección de deterioro cognitivo en pacientes con ENM.

Dos trabajos que han estudiado los cambios en estos aspectos a lo largo del tiempo han mostrado resultados distintos: En el de Gillingham¹⁰⁶ utilizando la batería específica ASL-CBF se demostró una alteración en la percepción de emociones, curiosamente y a diferencia de la mayoría de estudios, en la identificación de la felicidad, y teoría de la mente cognitiva, en el momento inicial; pero no encontraron cambios en los pacientes a los que pudieron evaluar a los 9 meses. Otro estudio de 2017¹⁰⁷ no mostró alteraciones en la visita inicial, pero a los 6 meses los pacientes con ELA bulbar mostraban deterioro en la teoría de la mente cognitiva y emocional mientras que aquellos con afectación de extremidades sólo mostraban alteraciones en la cognitiva; y esto lo correlacionaron con el mayor hipometabolismo en córtex prefrontal encontrado en pacientes con ELA bulbar frente a los que tenían un inicio por las extremidades.

I.6.3. Cambios en el comportamiento

Cada vez están más documentados los cambios de comportamiento en los pacientes con ELA y son similares a los hallados en la DFT. Ocurren entre el 24-69% de los pacientes con ELA y alrededor del 15%, cumplen criterios de DFT, la mayoría en su variante conductual^{80,92}.

La **apatía** es el cambio más frecuentemente descrito^{3,80,87,92}, puede estar presente hasta en el 60% de los pacientes. Existe una escala específica para diagnóstico de la apatía¹⁰⁸ en la ELA, validada en su versión en español¹⁰⁹, que tiene en consideración

las limitaciones motoras de los pacientes. Esta escala divide la apatía en 3 componentes: iniciación, ejecutiva y emocional y se ha evidenciado que los pacientes con ELA tienen alterado sobre todo el componente de iniciación de la apatía (falta de motivación para generar pensamientos o acciones).

Algunos estudios han demostrado que la apatía influye de manera negativa en la supervivencia¹¹⁰.

Otros trastornos de conducta que se han evidenciado en los pacientes con ENM son: agresividad, obsesiones, impulsividad, falta de previsión y planificación, despreocupación por la higiene, irritabilidad, aumento de la auto-referencialidad y reducción de la preocupación por los sentimientos y necesidades de los otros, hábitos nuevos inusuales, miedo, enfado, pérdida de la espontaneidad, rigidez. Estos cambios en el comportamiento es importante que sean recogidos de los cuidadores ya que los pacientes en muchas ocasiones y, debido a la falta de *insight* o alexitimia, no son conscientes de ello.

La **sintomatología psicótica** como alucinaciones o delirios es menos frecuente en general, pero sí suele aparecer en aquellos casos que cumplen criterios de DFT y sobre todo en aquellos pacientes portadores de la expansión *C9orf72*³.

En el estudio de Marconi¹¹¹ con pacientes en estadios avanzados de la enfermedad, evidencian **agresividad y obsesiones** (sobre todo rigidez de los pacientes en el modo en que quieren ser ayudados, el orden...) que correlacionan con mayor nivel de ansiedad tanto en pacientes como en cuidadores.

Se ha intentado relacionar los trastornos del comportamiento con otros factores, con resultados controvertidos.

En cuanto a la evolución de la sintomatología conductual, de nuevo, no hay resultados concluyentes⁸⁷. Algunos estudios han mostrado que se mantienen estables y otros que empeoran o aparecen conforme evoluciona la enfermedad. Estos resultados se ven también influidos por las pruebas utilizadas para su detección siendo más sensible por ejemplo el "*Frontal Behavioral Inventory*" que el ECAS.

I.6.4. Trastornos del ánimo

La sintomatología depresiva o de ansiedad, es difícil de separar de la apatía que, como se ha mencionado, es la alteración del comportamiento más frecuentemente presente. En 2018¹¹⁰, un estudio mostró que tanto los pacientes con apatía como los que no la padecen, presentaban sintomatología ansiosa y depresiva; pero los que aunaban apatía y ansiedad experimentaban más emociones negativas incluyendo tristeza, vergüenza y enfado que aquellos que solo mostraban ansiedad.

En cuanto a esta sintomatología depresiva, la percepción ha variado a lo largo de los años. Desde describir a los pacientes como “anormalmente estoicos y alegres”¹¹² y señalar en contraste con otras enfermedades crónicas, una menor tasa de depresión que iba del 0% al 10%, hasta datos como los que muestra un metaanálisis de 2021¹¹³ en el que incluyen 46 estudios desde 1970 a 2020, que resumen una prevalencia del 34% de depresión en pacientes con ELA que no difiere mucho de otras enfermedades neurodegenerativas. En este mismo sentido están los datos de otros estudios recogidos en la revisión de Benbrika⁸⁷ que, comparando las tasas de depresión en ELA con las de otras enfermedades graves como neuromusculares o cáncer en estados paliativos, no encuentran diferencias: 8-10% cumplían criterios de depresión mayor y el 50% síntomas leve-moderados. Otro dato importante es que alrededor de 1/3 de los pacientes con ELA toman antidepresivos y no todos los estudios lo han tenido en cuenta, lo que puede suponer un sesgo.

Otros estudios⁸⁷ han mostrado que cuando se estudia la depresión en las fases iniciales o muy tardías de la enfermedad, la tasa de depresión es alrededor del 20%, y crece hasta el 50% cuando se usan cuestionarios autoadministrados.

En esta misma revisión de 2019⁸⁷, se recoge que el riesgo de ser diagnosticado de depresión está aumentado durante el año previo y posterior al diagnóstico. Relacionan también el riesgo de depresión con la presencia de sintomatología bulbar o respiratoria más que con el déficit motor. El deterioro cognitivo se ha correlacionado con el ánimo, incluso siendo la depresión premórbida un factor de riesgo para el ulterior desarrollo de deterioro cognitivo según el estudio de De Marchi¹¹⁴. Sin embargo en el estudio de Rabkin¹¹⁵ no observan relación entre los trastornos del ánimo y el deterioro

cognitivo, pero sí las alteraciones del comportamiento que relacionan con mayor depresión, pensamientos negativos y respuestas negativas de los cuidadores.

I.7. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las ENM, y la ELA como su máximo representante, sigue siendo un diagnóstico basado en criterios clínicos, con apoyo en pruebas complementarias sin que ninguna de éstas sea patognomónica o definitiva. En el proceso diagnóstico se realizarán pruebas enfocadas a descartar otras entidades que puedan explicar la sintomatología del paciente. Por este hecho de no tener biomarcadores, ser un diagnóstico de exclusión, la amplia variedad de sintomatología y formas de presentación, y que se requiere evidencia de progresión, el diagnóstico no es siempre fácil y todas las series muestran un retraso diagnóstico entre 9-15 meses²⁷.

Los criterios diagnósticos se basan en la confirmación de datos de afectación de 1ª y 2ª NM. Han ido modificándose y revisándose a lo largo de los años. Los criterios de El Escorial revisados (2000) siguen siendo ampliamente utilizados a pesar de que ha habido dos modificaciones posteriores (Tabla 1).

El diagnóstico de ENM ha de ser muy preciso ya que tiene muchas implicaciones no sólo en el manejo y tratamiento adecuados como en el resto de patologías, sino a nivel pronóstico y, sobre todo, de estudio. El uso de criterios diagnósticos hace que las muestras en los distintos estudios o ensayos clínicos sean homogéneas y los resultados puedan ser comparables y extrapolables.

Tabla 1: Criterios de El Escorial revisados⁸⁴

El diagnóstico de ELA necesita:	
(A) La presencia de:	1.- Evidencia de degeneración de motoneurona inferior por exploración clínica, electrofisiológica o neuropatológica.
	2.- Evidencia de degeneración de motoneurona superior por exploración clínica; y
	3.- Progresión de signos o síntomas de una región a otra determinado por la historia o la exploración física.
(B) La ausencia de:	1.- Evidencia electrofisiológica o anatomopatológica de otro proceso que pudiera explicar los signos de degeneración de motoneurona superior y/o inferior, y
	2.- Evidencia por neuroimagen de otros procesos que pudieran explicar los signos clínicos y electrofisiológicos observados.

Categorías diagnósticas:

ELA clínicamente definitiva definida por evidencia clínica o electrofisiológica de signos de degeneración de 1ª y 2ª neurona motora en región bulbar y al menos dos regiones espinales o en 3 regiones espinales.

ELA clínicamente probable: definida por evidencia clínica o electrofisiológica de degeneración de 1ª y 2ª neurona motora en al menos dos regiones, con algunos signos de NM superior craneales a los de NM inferior.

ELA clínicamente probable con apoyo de laboratorio: es definida cuando los signos clínicos o electrofisiológicos de degeneración de 1ª y 2ª NM están sólo en una región, o cuando los signos de 1ªNM están solamente en una región con signos de 2ªNM en la EMG en al menos dos regiones. Deben haberse realizado estudios de neuroimagen y laboratorio que hayan excluido otros diagnósticos.

ELA clínicamente posible: es definida cuando los signos clínicos o electrofisiológicos de degeneración de 1ª y 2ª NM están sólo en una región; o sólo

aparecen signos de 1ªNM en 2 o más regiones; o los signos de 2ªNM están craneales a los de 1ªNM y los estudios complementarios no permiten establecer el diagnóstico de clínicamente probable con apoyo de laboratorio. Deben haberse realizado estudios de neuroimagen y laboratorio que hayan excluido otros diagnósticos.

Una de estas modificaciones es la de Awaji (2008) (Tabla 2), cuya principal diferencia con los de El Escorial es la desaparición de la categoría “ELA clínicamente probable con apoyo de laboratorio” debido a la concepción de la EMG como extensión de la exploración física y a la inclusión de las fasciculaciones como dato de afectación de 2ªNM, que incluiría a este grupo en la categoría de ELA clínicamente probable.

Tabla 2: Criterios de Awaji¹¹⁶:

El diagnóstico de ELA necesita:	
(A) La presencia de:	1.- Evidencia de degeneración de motoneurona inferior por exploración clínica, electrofisiológica o neuropatológica.
	2.- Evidencia de degeneración de motoneurona superior por exploración clínica; y
	3.- Progresión de signos o síntomas de una región a otra determinado por la historia o la exploración física.
(B) La ausencia de:	1.- Evidencia electrofisiológica o anatomopatológica de otro proceso que pudiera explicar los signos de degeneración de motoneurona superior y/o inferior, y
	2.- Evidencia por neuroimagen de otros procesos que pudieran explicar los signos clínicos y electrofisiológicos observados.

Categorías diagnósticas:

ELA clínicamente definitiva: definida por evidencia clínica o electrofisiológica de signos de degeneración de 1ª y 2ª neurona motora en región bulbar y al menos dos regiones espinales o en 3 regiones espinales.

ELA clínicamente probable: definida por evidencia clínica o electrofisiológica de degeneración de 1ª y 2ª neurona motora en al menos dos regiones, con algunos signos de NM superior craneales a los de NM inferior.

ELA clínicamente posible: es definida cuando los signos clínicos o electrofisiológicos de degeneración de 1ª y 2ª NM están sólo en una región; o sólo aparecen signos de 1ªNM en 2 o más regiones; o los signos de 2ªNM están craneales a los de 1ªNM. Deben haberse realizado estudios de neuroimagen y laboratorio que hayan excluido otros diagnósticos.

La actualización más reciente de los criterios diagnósticos es la de Gold Coast (2019).

Criterios diagnósticos de Gold Coast¹¹⁷

Establecen el diagnóstico de ELA si:

- 1.- Déficit motor progresivo documentado por la historia clínica o sucesivas revisiones, precedida de una función motora normal, **y**
- 2.- Presencia de disfunción de 1ª y 2ªNM en al menos una región, (con datos de afectación de 1ª y 2ªNM en la misma región si sólo es una región la que está afectada) o datos de afectación de 2ªNM en al menos dos regiones, **y**
- 3.- Estudios que hayan descartado otros diagnósticos.

Estos criterios eliminan las categorías diagnósticas y se presentan como los requerimientos mínimos para el diagnóstico de ELA con intención de facilitar tanto el diagnóstico en el día a día de la práctica clínica, como la inclusión en ensayos clínicos. Si bien, aún están pendientes de validar su utilidad.

I.8. TRATAMIENTO

A día de hoy, la ELA sigue siendo una enfermedad devastadora para la que no disponemos de tratamiento curativo.

I.8.1. Tratamiento farmacológico

El **Riluzol**¹¹⁸ es el único fármaco con indicación por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Es un antagonista del glutamato, y tiene función antiexcitotóxica, pero su papel exacto en la ELA es desconocido. En los estudios pivotaes^{119,120} que condujeron a la aprobación del fármaco, no se demostró efecto o mejora a nivel funcional, pero sí un retraso en el tiempo hasta la traqueostomía o el fallecimiento de unos 2-3 meses en el grupo tratado. Estudios posteriores¹¹⁸ con análisis en vida real, han incrementado esta diferencia en la supervivencia en proporción variable con cifras que han llegado hasta los 6-19 meses dependiendo del estudio.

Otro fármaco con indicación en ELA es el **Edaravone**¹²¹. Este fármaco está aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos, en varios países de Asia, Canadá y Suiza, pero no por la EMA dado que se consideró que, los datos aportados por los estudios realizados, no permitían concluir un balance positivo riesgo/beneficio como para autorizarlo, los grupos de estudio no eran homogéneos y el tiempo de seguimiento muy corto (24 semanas). Actúa como antioxidante eliminando radicales libres y reduciendo el estrés oxidativo. Un primer ensayo con este fármaco no alcanzó los objetivos primarios, pero en un estudio post-hoc observaron que el fármaco sí era beneficioso en un subgrupo muy concreto de pacientes¹²²: pacientes entre 20 y 75 años con ELA definitiva o probable según criterios revisados de El Escorial, en estadio precoz (grado 1 o 2 según la escala japonesa de clasificación de gravedad de la ELA), puntuación de al menos 2 en cada uno de los 12 ítems de la ALSFRS_r, capacidad vital forzada del 80% o más y duración de la enfermedad de 2 años o menos. Además, el descenso en la escala ALSFRS_r en las 12 semanas previas al ensayo debía estar entre 1 y 4 puntos. EL resultado obtenido fue que, en este tipo de pacientes seleccionados, la escala ALSFRS_r cayó una media de 2.5 puntos menos que aquellos del grupo placebo, en un periodo de 6 meses. Sin embargo, un estudio reciente¹²³ con pacientes de las mismas características, no muestra diferencias entre el grupo tratado frente al control cuando

se evalúa a más largo plazo (13.9 meses de media con el tratamiento). Está actualmente pendiente de inicio un ensayo en fase III con una formulación oral de edaravone.

Otros múltiples fármacos se han estudiado sin que, hasta ahora, hayan mostrado resultados significativos. Se postula, que parte del fracaso de las distintas terapias en los ensayos clínicos puede ser atribuible al diseño sub-óptimo de los mismos, a la clínica heterogénea de la enfermedad, así como los diversos mecanismos que conducen a la degeneración de las neuronas motoras y hacen de la muestra un grupo no homogéneo difícil de evaluar.

Algunos de los fármacos más recientemente estudiados lo hacen explorando las distintas vías implicadas en la fisiopatología:

Neuroinflamación: basándose en la teoría de neuroinflamación y el componente etiopatogénico que puedan tener en la ELA algunos retrovirus endógenos, se ha testado Triumeq¹²⁴ (compuesto con 3 antirretrovirales ya utilizado en el tratamiento del VIH) en un estudio fase II que ha mostrado que es seguro y se tolera bien. Pendiente de realización de otro estudio en fase III que pueda mostrar mejora en la progresión clínica o supervivencia de los pacientes.

Terapia génica: oligonucleótidos antisentido. Una de estas terapias es el Tofersen¹²⁵, un oligonucleótido antisentido que interviene en la degradación del ARNm de SOD1, reduciendo así su producción. En el estudio realizado (fase II) se objetivó la reducción de SOD1 en LCR y se apuntaba a una ralentización en la progresión de la enfermedad por diferencias en la escala ALSFRS_r de ambos grupos, pero, los resultados del estudio fase III, aunque describen tendencias esperanzadoras, no cumplieron con el objetivo deseado. Sigue en marcha un estudio para valorar a largo plazo aquellos pacientes en tratamiento por el ensayo, así como otro en portadores de la mutación en SOD1 presintomáticos. (www.reec.aemps.es)

Disfunción mitocondrial: en base a estudios realizados en ratones transgénicos para SOD1^{52,126,127} en los que debido a la mutación está reducida la producción de ATP por disminución de la actividad del complejo I de la cadena de transporte de electrones, se postula que la dieta cetogénica sería beneficiosa en pacientes con ELA familiar debido a la mutación en SOD1. Si bien, esto no ha sido reproducido en personas. Se ha publicado

un estudio en el que la dieta cetogénica se consigue con una adaptación de la dieta mediterránea¹²⁸ y actualmente está en marcha un ensayo en el que esta adaptación dietética es una de las intervenciones a valorar.

Neuroprotección: Masitinib¹²⁹ es un fármaco inhibidor de la tirosina kinasa al que se le atribuye efecto neuroprotector. En estudios fase 2/3 ha demostrado que, a dosis de 4.5mg/kg/día, es relativamente seguro y en estudios a largo plazo, proporciona una ralentización en la progresión y un aumento en la supervivencia de 2 años siempre que se inicie en fases tempranas de la enfermedad antes de que haya limitaciones graves en la funcionalidad. Otra terapia a la que se le atribuye efecto neuroprotector y modulador de la neuroinflamación es NurOwn: factor celular neurotrófico de células madre mesenquimales obtenidas a través de trasplante autólogo de médula ósea. A pesar de que en el ensayo en fase 3 no logró mostrar enlentecimiento en la progresión de la enfermedad, en análisis post-hoc de los resultados, se ha postulado que podría ser beneficioso en el grupo de pacientes con fases más precoces de la enfermedad, y se ha aprobado un nuevo estudio en el grupo de pacientes con dichas características.

Contractilidad muscular: con vistas a mejorar la contractilidad muscular se han ensayado varios fármacos: Levosimendan¹³⁰ es un fármaco que sensibiliza la entrada de calcio al miocito a través de la unión a la troponina C. Utilizado en cardiología, se estudió su utilidad también en ELA, con especial atención a parámetros respiratorios, pero en el ensayo realizado no logró mostrar superioridad frente a placebo. En este mismo sentido, Reldesemtiv¹³¹ es un activador rápido de la troponina del músculo esquelético de segunda generación, que en ensayos fase 2 se ha mostrado seguro, bien tolerado y, a pesar de no haber alcanzado el objetivo primario, muestra tendencias de mejora que pretenden ser confirmadas en un ensayo fase 3.

La información actualizada de ensayos clínicos en pacientes con ENM se puede encontrar en: www.reec.aemps.es o www.ClinicalTrials.gov .

I.8.2. Tratamiento sintomático

El grueso de medidas terapéuticas utilizadas en práctica clínica son medidas sintomáticas orientadas a mejorar la calidad de vida de los pacientes. En 2012, la

European Federation of Neurological Societies (EFNS) publicó una guía de consenso con las recomendaciones a seguir en el manejo de pacientes con ENM¹³² y en nuestro medio contamos con guías de práctica clínica tanto a nivel nacional¹³³ de 2018 como autonómico¹³⁴ de 2017:

Tratamiento neurorehabilitador¹³⁵: es fundamental a los pacientes desde el inicio del diagnóstico. Se va modificando y adaptando a medida que evoluciona la enfermedad. Así, en las primeras fases el objetivo será incrementar la fuerza en la musculatura no afecta y el mantenimiento de los balances articulares. En fases más avanzadas, se instruye a la familia en la realización de movilizaciones pasivas y cambios posturales para evitar retracciones o úlceras que condicionen dolor.

Labilidad emocional: el dextrometorfano/quinidina tiene indicación sintomática en la labilidad emocional consecuencia de afectación pseudobulbar. Además, informar a la familia de que no se trata de un trastorno del ánimo sino un efecto directo de la enfermedad, ayuda a la comprensión y tolerancia del síntoma.

Dolor: como se ha comentado en el apartado de la clínica, el dolor puede ser tanto nociceptivo (mecánico) o neuropático (ej., calambres). Se utilizan los fármacos disponibles en la escalera de tratamiento del dolor con preferencia por los fármacos antiepilépticos para el dolor neuropático (gabapentina, pregabalina, carmabazepina). Es preciso tener en cuenta la función respiratoria antes de plantear el uso de relajantes musculares como las benzodiacepinas o los depresores del SNC como los opiáceos.

Espasticidad: para tratar este síntoma, por una parte, está la fisioterapia y, como tratamiento farmacológico, el baclofeno, la gabapentina o la tizanidina. Hay que tener en cuenta que estos tratamientos para la espasticidad pueden agravar o evidenciar la debilidad subyacente y por tanto ser perjudiciales para la funcionalidad del paciente. Es importante encontrar el equilibrio entre el alivio del síntoma sin que haya perjuicio en la función. En algunos casos se ha utilizado la Toxina botulínica A para tratar el trismus o el estridor.

Fasciculaciones: en muchos casos no es preciso tratarlas ya que no ocasionan molestia al paciente. En los casos que se requiere tratamiento, se puede hacer con lorazepam o gabapentina.

Sialorrea: el acúmulo de saliva en la boca puede ocasionar babeo y atragantamiento. Como tratamiento, aunque carente de ensayos que prueben su eficacia, se recomienda la utilización de amitriptilina a bajas dosis, atropina sublingual o parches de escopolamina y en casos refractarios, la inyección de toxina botulínica en las glándulas salivales.

Estreñimiento: ocasionado en parte por la inmovilidad, se trata con recomendaciones dietéticas y laxantes (tanto estimuladores del peristaltismo como los que incrementan el volumen fecal)

Trastornos del ánimo: para la depresión han demostrado buena respuesta los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) como el citalopram o escitalopram, este último también tiene cierto efecto ansiolítico, aunque en ocasiones es necesario asociar alguna benzodiacepina con las precauciones respecto a la función respiratoria comentadas.

Insomnio: fármacos como la melatonina o la trazodona son utilizados para aliviar este síntoma.

Trombosis venosa: los pacientes con ENM tienen incrementado el riesgo de trombosis venosa profunda debido a la inmovilización, sin embargo, el uso de anticoagulación profiláctica no está indicado. Sí las medidas físicas de movilización pasiva y el uso de medias compresivas. Si ocurre una TVP ha de tratarse con anticoagulantes como en el resto de los casos.

Comunicación: la alteración en la comunicación es un problema grave al que se enfrentan los pacientes con ELA. Desde la disartria para lo cual se benefician de logopedia, a opciones para fases más avanzadas como dispositivos de comunicación aumentada, paneles predefinidos y puntero láser, sistemas de potenciación de la voz y lectores oculares.

I.8.3. Equipo multidisciplinar

De las intervenciones orientadas a modificar el curso de la enfermedad, la atención por parte de un **equipo multidisciplinar**^{132,136-138} se ha postulado como de las más efectivas y ha demostrado mejorar la supervivencia.

Según el documento de consenso para la atención a pacientes con ELA de Andalucía¹³⁴ en su actualización de 2017, un equipo multidisciplinar debe contar con:

- Enfermería Gestora de Casos Hospital: imprescindible como eje del funcionamiento de la Unidad a todos los niveles
- Neurología
- Neumología
- Rehabilitación
- Fisioterapia Motora y Respiratoria
- Nutrición / Digestivo
- Salud Mental
- Cuidados Paliativos
- Trabajo Social Hospital

Con la cooperación necesaria, a tiempo parcial o completo, de los siguientes profesionales: Psicólogo/a con formación en Neuropsicología, Neurofisiología clínica, Genética, Logopedia, Terapia ocupacional, Cuidados Críticos y urgencias (hospital y prehospitalario), Asociaciones de pacientes.

En coordinación con: Enfermería Gestora de Casos Comunitaria, equipos de Hospitalización Domiciliaria, Medicina Familiar y Comunitaria, Trabajo Social comunitario, Empresas de terapias Respiratorias. Lo cual evitará derivaciones innecesarias al hospital, sobre todo en las fases tardías de la enfermedad

Por parte de nutrición y respiratorio, la instauración a tiempo de medidas como cambios en la consistencia de la dieta, suplementos nutricionales, colocación de PEG, VMNI, asistentes para la tos o traqueostomía, han mostrado efectos en calidad de vida e incremento de supervivencia.

Al ser más conscientes de la afectación cognitiva y conductual de los pacientes, la colaboración con las unidades de demencia comienza a cobrar relevancia.

Toda la actuación del equipo permite abordar la miríada de aspectos de los enfermos de ENM, prevenir complicaciones o tratar de forma precoz, pero también dan seguridad al paciente y la familia, apoyo técnico y emocional. Esto repercute en mejora de la calidad de vida de los pacientes.

I.8.4. Asociaciones de pacientes

Las asociaciones de pacientes tienen un papel muy importante como elemento de presión para visibilizar la enfermedad y fomentar la investigación. Además, aportan ayuda en aspectos más descubiertos como el préstamo de dispositivos de mejora de la comunicación, suplementos en fisioterapia o terapia psicológica al paciente y la familia.

Son especialmente relevantes en zonas con menor accesibilidad a unidades de atención multidisciplinar y en el apoyo y atención a los cuidadores. En la Guía Asistencial de atención a personas con ELA de la Consejería de Salud de Andalucía¹³⁴, se dice de la asociación ELA Andalucía: *“La Asociación cumple una función de canalización hacia el itinerario sanitario y social que una persona debería cumplir tras recibir el diagnóstico, asesorando a la familia sobre los recursos socio-sanitarios disponibles y en relación a las decisiones importantes que deberán ir tomando a medida que la enfermedad avance. En este sentido, el apoyo emocional es decisivo para ayudar al afectado y a su familia a encarar la enfermedad, sintiendo que tiene un referente en el que poder apoyarse. En esta tarea, la Asociación cuenta con un plan de acogida, apoyo psicológico individualizado y Grupos de Ayuda Mutua para los cuidadores, con el fin de amortiguar el gran impacto emocional que supone recibir el diagnóstico de ELA.*

Las actuaciones estratégicas de ELA Andalucía son:

- 1. Acogida y atención directa a las familias tras el diagnóstico de ELA.*
- 2. Potenciación de los servicios de la Asociación para afectados y sus familias.*
- 3. Promover la mejor atención socio-sanitaria para las personas con ELA.*
- 4. Defensa de los derechos y el bienestar de las personas con ELA”.*

I.9. VALORACIÓN DE LA SEXUALIDAD

I.9.1. Sexualidad en pacientes con enfermedades neuromusculares

En general, se ha prestado poca atención a la sexualidad de personas con enfermedades neuromusculares, si bien, cuando se les ha preguntado, es un tema de interés para los afectados. Incluso en algún estudio, son los pacientes los que expresan de forma espontánea que echan en falta que se aborde con ellos el tema de la sexualidad¹³⁹.

En una publicación realizada por Bardach¹⁴⁰ en 1995 con encuestas realizadas a 40 personas con distintas enfermedades neuromusculares, concluyen que los factores más determinantes en el desarrollo de la sexualidad son: la edad de inicio y velocidad de progresión de la enfermedad. Distinguen dos grupos con problemática distinta: por una parte, aquellas enfermedades de debut en la infancia donde no sólo las limitaciones físicas sino la sobreprotección y la falta de intimidad interfieren en el desarrollo de la sexualidad, y por otra parte aquellas enfermedades de debut en edad adulta donde los individuos ya han podido iniciar su sexualidad y se ve alterada por las circunstancias. En este grupo se encuentran las enfermedades de neurona motora del adulto que son el objetivo de estudio de esta tesis.

Los problemas principales que referían los pacientes con enfermedades neuromusculares de debut en la edad adulta en dicho estudio son: la autoestima y percepción del propio cuerpo (el sentirse poco atractivo o pensar que la relación no va a ser satisfactoria para la pareja), el hecho de que la pareja sea a la vez cuidadora que hace que el intercambio de roles entre amante y cuidador interfiera en el deseo, problemas propios del envejecimiento y otros condicionados por la debilidad o deformidades.

I.9.2. Sexualidad en pacientes con ENM

La literatura en relación a la sexualidad en los/as pacientes con ENM es escasa como evidencia la revisión de Poletti de 2019¹⁴¹.

Los problemas en la sexualidad de personas con ELA son los mismos que los descritos para los adultos con enfermedades neuromusculares. Estos motivos quedan reflejados en el estudio de Wasner¹⁴² de 2004, realizado con entrevistas a 13 pacientes con ENM y a 10 parejas de pacientes con ELA, en el que constatan que la sexualidad es un tema que le interesa a los/as pacientes con ELA. En dicho estudio, alrededor de la mitad de los que respondieron a la encuesta, habían mejorado en general su relación de pareja tras el diagnóstico y, en algunos casos, también en la esfera sexual. Llegan además a la conclusión de que la sexualidad de la población entrevistada no difería mucho de la equivalente para su grupo de edad en población sana, a pesar del problema añadido de la autopercepción de la imagen corporal de los pacientes y el cambio de rol de pareja a cuidador que interfiere en la libido, tanto de paciente como de la pareja, al adquirir la relación tintes paterno-filiales. Las causas que más interferían en las relaciones sexuales según dicho estudio eran la debilidad, sobre todo de musculatura respiratoria y la necesidad de dispositivos como VMNI o PEG.

I.10. CUIDADORES

Los pacientes con ENM, debido a la discapacidad que se les genera, precisan casi desde el inicio de la enfermedad, de alguien que los cuide. La mayoría de los pacientes son cuidados en casa por algún familiar^{143,144} que también en la mayor parte de los casos, suele ser la pareja y mujer^{143,145,146}. Los requerimientos del/la paciente van incrementándose conforme progresa la enfermedad y es el cuidador/a quien va asumiendo tareas que antes eran realizadas de forma autónoma por parte del paciente como el vestido, el aseo, la alimentación e incluso la comunicación.

Debido a estas características, los cuidadores de pacientes con ENM tienen riesgo incrementado de estar sobrecargados y padecer consecuencias en su propia salud física y mental.

En la sobrecarga de los cuidadores se definen 3 aspectos: agotamiento personal, tensión experimentada por el cambio de rol y sentimiento de culpa. Estos 3 aspectos son valorados en la escala de sobrecarga Zarit que es la más comúnmente utilizada.

En cuanto a los factores predisponentes o de riesgo para el desarrollo de sobrecarga en las personas cuidadoras, los estudios han mostrado resultados diversos. Algunos como el de Siciliano¹⁴⁷ con una muestra de 96 cuidadores, concluyen que el deterioro funcional (medido con la escala de Barthel) influye en la sobrecarga de los cuidadores, pero no así la alteración cognitiva. En este mismo sentido, Pagnini¹⁴⁸ relaciona el deterioro funcional del paciente medido con la escala ALSFRSr, con la mayor presencia no solo de sobrecarga, sino de ansiedad y depresión en los cuidadores, así como de quejas psicósomáticas. En concreto, un aspecto que influye tanto en la sobrecarga como en la sintomatología de ansiedad y depresión de las personas cuidadoras, es la necesidad por parte del paciente de medidas de soporte ventilatorio: tanto la VMNI como la traqueostomía^{148,149}. La posible justificación que se da en este sentido, es el incremento en la responsabilidad y requerimiento por parte de los cuidadores en el manejo de los distintos dispositivos.

En otras publicaciones ha sido la presencia de deterioro cognitivo en los/as pacientes la que se ha relacionado con aumento de la sobrecarga del cuidador/a⁴ y con peor pronóstico debido sobre todo a la negativa para tratamientos como PEG o la VMNI.

Otros estudios^{145,150} señalan que el mayor factor predictor de la sobrecarga del cuidador son los trastornos de conducta del paciente; sobre todo la apatía y la disfunción ejecutiva, pero no así la desinhibición. Estos trastornos de conducta también influyen en el nivel de síntomas de ansiedad y depresión en los cuidadores. En este estudio de Tang¹⁵¹ son la ansiedad y el conocimiento de la enfermedad por parte del cuidador, los factores que influían de manera negativa en la sobrecarga del mismo; esto es, se mostraban más sobrecargados aquellos cuidadores con mejor conocimiento de la enfermedad.

En la evolución a lo largo de la enfermedad, el estudio de Burke¹⁴⁶ establece como mejor predictor de sobrecarga del cuidador, la depresión y ansiedad referida por el propio cuidador con la escala HADS. Esto es, aquellos cuidadores que puntuaban más alto en las primeras valoraciones en la escala HADS, eran aquellos que posteriormente en el tiempo, puntuaban más alto también en la escala Zarit de sobrecarga. En este estudio, ni la alteración cognitiva medida con el ECAS ni la funcional medida con la escala ALSFRSr se mostraron como predictores de sobrecarga.

En estudios de calidad de vida¹⁵², valorada mediante cuestionarios autoadministrados, se ha reflejado que la calidad de vida de los cuidadores empeora conforme avanza la enfermedad en la persona cuidada. Este deterioro en la calidad de vida va asociado también con la aparición de alteraciones en la salud física y mental.

Entre las principales preocupaciones de los cuidadores que interfieren en la calidad de vida están los aspectos económicos, la desvinculación de los amigos, hobbies y la vida social. La salud es nombrada por detrás de estos aspectos. Por tanto, la mejora de estas áreas incidiría en la calidad de vida de los cuidadores. Algunos estudios han señalado también la espiritualidad y la religión^{145,153} como aspectos influyentes en la calidad de vida, de modo que aquellas personas con apoyo religioso o espiritual se definen con mejor calidad de vida que aquellas que no lo tienen.

II. JUSTIFICACIÓN

Cuando Jean Martin Charcot describió la ELA en el 1869^{58,59}, la describió como una enfermedad con afectación exclusivamente motora en la que la clínica era la consecuencia de la degeneración de la 1ª y 2ª NM. Sin embargo, ya desde los años 40¹⁵⁴ del siglo XX hay publicaciones haciendo referencia a la afectación cognitiva o conductual. Pero no es hasta finales de dicho siglo XX, sobre todo tras la descripción de formas familiares que agrupaban casos de enfermedades de neurona motora y otros miembros con DFT, y el descubrimiento de mutaciones en genes causantes de ambas entidades, como *C9orf72*⁵⁰, cuando se consolida la enfermedad como neurodegenerativa y multisistémica. A pesar de esto, la clínica extramotora⁷⁴ no ha sido tan ampliamente descrita como la motora. Hay aspectos que aún no están claramente definidos, como la evolución del deterioro cognitivo cuando aparece en comparación con la afectación motora^{80,93,97,98}, la frecuencia y características de la clínica autonómica y en qué grado estos síntomas forman parte de la enfermedad, así como las causas del dolor, los trastornos del sueño o alteraciones metabólicas. Por tanto, la descripción pormenorizada de nuestra muestra contribuye a la caracterización clínica del espectro de enfermedades de neurona motora/demencia frontotemporal.

Por otra parte, uno de los posibles motivos que se han identificado como causa de que la mayoría de ensayos clínicos de las distintas propuestas terapéuticas ensayadas hasta la actualidad no hayan obtenido los resultados esperados, es la gran heterogeneidad en la clínica de los pacientes. La caracterización detallada por la que ya se aboga en algunos estudios¹⁵⁵, permitirá que síntomas hasta ahora obviados en los criterios de inclusión, se tengan en cuenta para hacer los grupos más homogéneos y comparables. Quizás, al ensayar tratamientos en subgrupos de pacientes con determinadas características, no solo por el estadio motor sino en función de la afectación cognitiva y conductual y la presencia o no de trastornos emocionales, se pueda demostrar eficacia en alguno de los subgrupos. Guías de consenso como la de Arlie House¹⁵⁶ ya aconsejan tener en cuenta esta sintomatología no motora haciendo especial hincapié en la afectación cognitiva.

La sintomatología no motora incide de forma negativa en el estado de salud de los pacientes¹⁵⁷. En una enfermedad sin tratamiento curativo como lo es la ELA, el conocimiento de todos los síntomas, facilita la intervención en ellos y la consiguiente mejora de la calidad de vida.

La sexualidad en las personas con ENM es un aspecto que, probablemente debido a la devastadora evolución de la enfermedad, ha sido ignorada durante mucho tiempo. Es una esfera poco estudiada (salvo descripciones aisladas de disfunción grave en casos avanzados de la enfermedad¹¹¹), pero que puede tener influencia en la calidad de vida^{141,149,158}, tanto de pacientes como de cuidadores.

Por último, los cuidadores son un pilar fundamental a tener en cuenta en el abordaje de las ENM ya que, durante prácticamente toda la enfermedad, y con mayor carga conforme avanza la misma, van asumiendo tareas e incrementando el tiempo dedicado al cuidado. La calidad de vida del paciente y la del cuidador están relacionadas. Hay estudios¹⁵² que han mostrado que evolucionan en paralelo aunque, llama la atención que, en general, los cuidadores se perciben a sí mismos con peor calidad de vida de la que se perciben los propios pacientes. Reducir la sobrecarga del cuidador puede ser una manera indirecta de incidir en el bienestar de los pacientes. Con este estudio pretendemos identificar los factores que influyen en la sobrecarga del cuidador y merman su calidad de vida, lo cual es importante para poder paliarlos y mejorar tanto a cuidadores como a pacientes.

III. HIPÓTESIS

- 1) La ENM, como enfermedad neurodegenerativa y multisistémica, evoluciona de forma paralela en su afectación motora y no motora y, por tanto, el deterioro cognitivo es más grave en aquellos pacientes que se encuentran en un estado más avanzado de la enfermedad.
- 2) La ENM asocia síntomas no motores como son la disautonomía o el dolor, que pasan desapercibidos si no se pregunta específicamente por ellos.
- 3) La sexualidad en las personas con ENM está alterada y condiciona la calidad de vida y la convivencia con su cuidador/a.
- 4) Los cuidadores de pacientes con ENM sufren una tasa elevada de sobrecarga que está en relación con el estadio motor, con la afectación cognitiva o conductual, con los trastornos del ánimo del paciente y con los cambios en la esfera de la sexualidad.

IV. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Establecer una correlación entre el estadio clínico motor y la afectación cognitiva en pacientes con ENM.

Objetivos secundarios:

Describir de forma pormenorizada los detalles de la enfermedad, prestando especial atención a aspectos menos estudiados en personas con ENM como:

- las alteraciones emocionales,
- la alteración del sistema nervioso autónomo,
- la presencia de dolor,
- las alteraciones en la esfera de la sexualidad,
- la relación entre la sintomatología del paciente y el grado de sobrecarga del cuidador.

V. PACIENTES Y MÉTODO

V.1. PACIENTES

Realizamos un estudio observacional transversal de una serie de casos. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético del Hospital de Valme (Sevilla).

Población de estudio:

Provincia de Sevilla. Los pacientes candidatos al estudio proceden de las Unidades de Enfermedades Neuromusculares de los tres Hospitales de Sevilla, para lo cual contamos con el apoyo de los médicos responsables de dichas unidades que nos remitieron aquellos pacientes que estaban interesados y cumplían el requisito diagnóstico de padecer una ENM; bien sea en su variante de ELA o en otras formas de presentación como son la esclerosis lateral primaria, atrofia muscular progresiva o atrofia bulbar progresiva.

La ENM es una patología en la que, por los requerimientos de atención e implicación multidisciplinar, la práctica totalidad de la atención sanitaria se lleva a cabo en el sistema sanitario público. De este modo, el hecho de contar con los tres hospitales públicos de Sevilla, hace que nuestra muestra presente un alto grado de representatividad de las características de los pacientes con ENM en la provincia de Sevilla.

El proceso diagnóstico de cada paciente se hizo en cada caso en su unidad de referencia de forma habitual.

La inclusión de pacientes se inició el 1 de octubre 2018 y finalizó a 31 de julio de 2021. El periodo de inclusión se vio afectado y alargado debido a la excepcional situación sanitaria de pandemia por SarsCov2. El tamaño muestral se calculó en base a la relación entre el ECAS y la ALSFRS_r (n=26) y entre el ECAS y el Zarit (n=45).

La inclusión en este estudio ha supuesto la cesión de datos. El consentimiento informado fue firmado en la mayoría de los casos por el propio paciente. En pacientes cuya movilidad no permitía la firma, el consentimiento se obtenía de forma verbal o a través del dispositivo de comunicación que utilizara la persona en concreto, y era firmado por el cuidador principal.

V.1.1. Criterios de inclusión

1.- Pacientes mayores de edad, atendidos en alguna de las tres Unidades Multidisciplinares de ELA de Sevilla (Hospital Virgen del Rocío, Virgen Macarena y Valme) siempre que cumplan criterios de ELA posible, probable o definida según los criterios diagnósticos revisados de El Escorial⁸⁴.

2.- Pacientes mayores de edad, atendidos en alguna de las tres Unidades Multidisciplinares de ELA de Sevilla (Hospital Virgen del Rocío, Virgen Macarena y Valme) diagnosticados de otras variantes de ENM en cualquiera de sus formas de presentación: Esclerosis lateral primaria (ELP), Atrofia muscular progresiva (AMP) o parálisis bulbar progresiva (PBP)

3.- Pacientes cuya situación clínica permitiera realizar las exploraciones del estudio bien mediante comunicación oral o la utilización de dispositivos de comunicación alternativa (puntero láser, lector ocular u otros dispositivos de escritura)

V.1.2. Criterios de exclusión

1.- Menores de 18 años.

2.- Pacientes que no firmen o revoquen el consentimiento informado del estudio.

3.- Pacientes afectos de neoplasia u otra enfermedad concomitante que pueda influir o afectar el curso de la enfermedad.

4.- Pacientes que se encuentren dentro de un ensayo clínico con intervención farmacológica.

5.- Pacientes carentes de sistema de comunicación efectiva.

6.- Pacientes cuya situación clínica no permitiera llevar a cabo las exploraciones del estudio.

V.2. MÉTODO

La metodología fue diseñada para potenciar la comodidad del paciente y su cuidador, e incentivar la participación.

Se fijaba una cita exclusivamente para la valoración del estudio, a la que pudieran acudir acompañados de su cuidador principal. Definimos como cuidador/a principal a la persona familiar o cercana que asume la responsabilidad mayoritaria en la atención diaria y el apoyo físico y emocional al paciente.

Se separó esta visita de las rutinarias para intentar evitar que el cansancio consecuencia de las visitas por el equipo multidisciplinar interfiriera en la exploración neuropsicológica. Concertamos telefónicamente con el paciente y su cuidador un día de su conveniencia, en horario de tarde, estimando una duración aproximada de 1,5h para la valoración completa.

Las visitas han sido llevadas a cabo en los hospitales de referencia en la mayoría de los casos, aprovechando la tranquilidad del horario de tarde para favorecer la concentración requerida en la exploración. En cuatro casos, por las dificultades de desplazamiento, la investigadora se desplazó al domicilio del paciente.

Las visitas consistían en:

A.- Al paciente:

1. Recogida de datos de la historia y profundización de detalles de la anamnesis (anexo 1).
2. ALSFRSr¹⁵⁹ (anexo 2).
3. Exploración neuropsicológica con la batería “*Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen*” (ECAS) o ECCE por sus siglas en español (Examen cognitivo y conductual en ELA de Edimburgo)¹⁶⁰ (anexo 3).
4. Escala de depresión y ansiedad al paciente (HAD) (anexo 4).
5. Cuestionarios de sexualidad (anexos 5 y 6).

B.- Al cuidador/a:

1. Parte del ECAS de valoración sobre alteraciones en la conducta (anexo 3).
2. Cuestionario Zarit de sobrecarga del cuidador (autoadministrado). (anexo 7).
3. Cuestionario sobre el peso subjetivo que el cuidador atribuye a la afectación funcional del paciente (anexo 8).

En cumplimiento con la normativa vigente, a los pacientes se les facilitó la siguiente documentación (anexo 9):

- Hoja de información.
- Consentimiento informado.
- La renuncia a ser informado de modo exhaustivo.
- Autorización de procedimientos.
- Revocación del consentimiento informado.

V.2.1. VISITA CON EL PACIENTE

V.2.1.1. Recogida de datos de la historia y el paciente

Se procedió a la recogida de datos de forma pormenorizada utilizando para ello la historia de salud única recogida en la Estación Clínica del SSPA (Sistema de Salud Público de Andalucía). Los detalles que no estuvieran reflejados en la historia clínica, eran preguntados directamente al paciente en la visita.

Se adjunta como anexo 1 la hoja de recogida de datos simplificada con las variables que han sido de interés para la realización de este trabajo.

V.2.1.2. Escala revisada de valoración funcional de esclerosis lateral amiotrófica (ALSFRS_r)

Para la valoración funcional utilizamos la escala ALSFRS_r por ser una escala sencilla de administrar, de uso habitual en la práctica clínica diaria y también en

investigación, por lo que la hace una escala muy útil para poder establecer comparaciones con estudios previos.

Esta escala está validada en español¹⁵⁹ (Anexo 2). Valora en 12 preguntas 4 áreas: lenguaje, movilidad, disfagia y afectación respiratoria.

V.2.1.3. Exploración neuropsicológica

Se realizó con la batería ECAS. Se eligió esa exploración por varios motivos: por una parte, está validada en español, lo cual facilita el hecho de pasarla y otorga fiabilidad a los resultados. Por otra parte, esta batería consta de adaptaciones a la discapacidad de los pacientes. Se puede optar por su realización escrita en aquellos pacientes cuya alteración en la articulación del lenguaje fuera tal que los resultados obtenidos por esta vía no fueran valorables (Figura 3).

LENGUAJE - Deletreo		Puntos 0-12	
<p>→ Diga: <i>“Deletree las siguientes palabras, de palabra o por escrito”</i>. Si la persona usa una ayuda técnica, para la comunicación pídale que deshabilite cualquier sistema de texto predictivo que tuviera.</p>		<input type="text"/>	
1. Carpeta _____	2. Monopatín _____		
3. Construyendo _____	4. Miembro _____		
5. Galleta _____	6. Cortacésped _____		
7. Entregar _____	8. Grabado _____		
9. Cumpleaños _____	10. Orquesta _____		
11. Abrecartas _____	12. Provocado _____		
EJECUTIVA - Fluidez con letra P			Nº de respuestas correctas =
<p>→ Diga: <i>“Voy a decirle una letra del abecedario y me gustaría que me diga o escriba tantas palabras como pueda que empiecen por esa letra, pero no nombres de personas, de lugares o números”</i>.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Si es por escrito, diga: <i>“Tiene dos minutos. La letra es la P”</i>. ○ Si es de palabra, diga: <i>“Tiene un minuto. La letra es la P”</i>. 			

Figura 3: Fragmento del ECAS en el que se observan las dos modalidades de realización

Otra ventaja del ECAS es que, en estudios longitudinales¹⁶¹ realizados con distintas baterías, el ECAS ha sido la escala que ha permitido que los pacientes la completen en las sucesivas visitas a lo largo del tiempo gracias a las adaptaciones mencionadas, mientras que no ocurría así con otras baterías.

El ECAS consta de 2 partes. La primera se hace al paciente y está destinada a valorar las alteraciones cognitivas en 5 áreas: 3 que se consideran específicas de la ELA que son “lenguaje”, “fluidez verbal” y “disfunción ejecutiva” y otras 2 que no se consideran específicas de la ELA: “memoria” y “alteración visuoespacial”. La puntuación se realiza en cada una de las áreas y de forma global. Se considera patológico el valor ≤ al punto de corte (Figura 4).

COGNITIVE SCORES		
COMPONENT	PATIENT SCORE	CUT-OFF
Language	/28	26
Verbal Fluency	/24	14
Executive	/48	33
ALS SPECIFIC SCORE	/100	77
Memory	/24	13
Visuospatial	/12	10
ALS NON-SPECIFIC SCORE	/36	24
ECAS TOTAL SCORE	/136	105

SCORES EQUAL TO OR BELOW CUT-OFF = IMPAIRMENT

Figura 4: Valores de corrección del ECAS

La valoración de los trastornos de conducta se hace mediante preguntas al cuidador y están orientadas a la detección de alteraciones de conducta específicas: desinhibición, apatía, pérdida de empatía, trastornos obsesivos como perseveraciones o rituales e hiperoralidad, y la valoración de sintomatología psicótica.

Con toda la información recogida (anamnesis + ECAS + exploración neurológica) en los casos en los que se hallaba alteración, se valoraba si el paciente cumplía criterios de alguna de las variantes de DTF:

- Demencia Fronto-temporal (DFTvc) (si/no)⁸⁶
- Afasia primaria progresiva variante no fluente (si/no)¹⁶²
- Demencia semántica (si/no)¹⁶²

O si podía ser catalogado como: Afectación cognitiva o del comportamiento sin criterios de DFT (si/no)

V.2.1.4. Cuestionarios de sexualidad

Para la valoración de la sexualidad se han utilizado dos modelos (anexos 5 y 6).

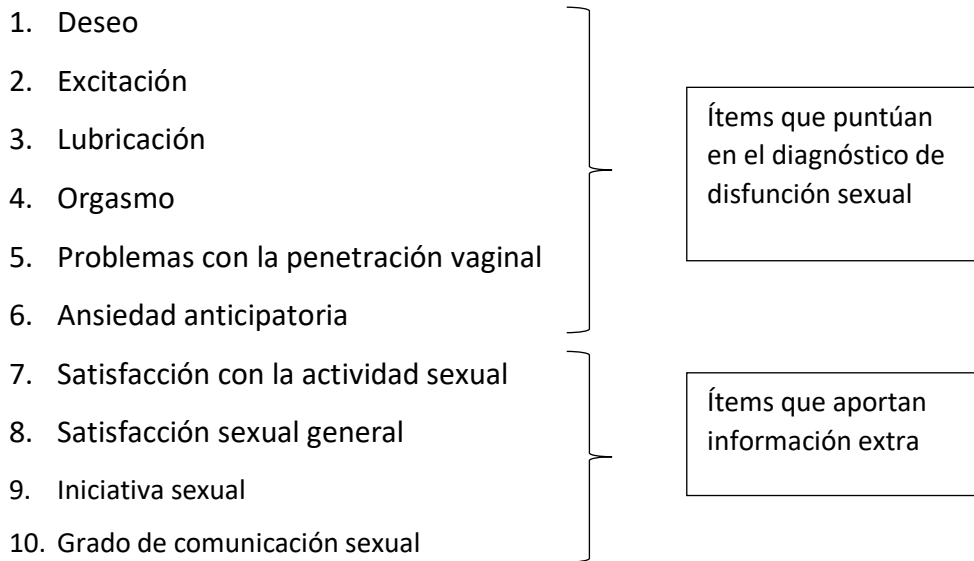
En mujeres hemos utilizado el “Cuestionario de función sexual de la mujer”¹⁶³, validado y en español. En varones se creó un cuestionario ad-hoc utilizando como base el de la mujer.

Aunque los cuestionarios están diseñados para ser autoadministrados, por las características de la enfermedad que dificulta en la mayoría de los casos la cumplimentación de documentos, el cuestionario fue administrado por la profesional que realizaba la visita. Para ello, se solicitó en ese momento que el/la cuidadora permaneciese en otra sala y así poder realizar el cuestionario al paciente con la intimidad necesaria con el fin de obtener mayor fiabilidad en las respuestas.

En el cuestionario de sexualidad la primera pregunta es una pregunta llave: “¿Ha tenido usted actividad sexual durante las últimas 4 semanas? (Nota informativa. La actividad sexual puede ser en pareja o mediante estimulación sexual propia, incluyendo caricias, juegos, penetración, masturbación, etc.)”; si la respuesta a esta pregunta es negativa, no se continúa con el cuestionario.

El resto de la encuesta valora seis dominios considerados como evaluadores de la actividad sexual, que informan acerca de la presencia o no de disfunción, y otros aspectos descriptivos.

En el cuestionario de Función Sexual de la Mujer los dominios evaluadores son:



Dominios descriptivos:

Actividad sexual sin penetración vaginal

Frecuencia de la actividad sexual

Existencia o no de pareja sexual

En el cuestionario realizado a los varones se suprimieron las preguntas de lubricación y penetración vaginal. En la recogida de datos ya se contaba además con información acerca de disfunción eréctil.

Se considera disfunción sexual cuando el valor porcentual en al menos 1 de los 6 dominios evaluadores es $\leq 50\%$. Por tanto: $>50\%$ es considerado sin trastorno, $50\%-26\%$ se considera trastorno moderado y $\leq 25\%$ trastorno grave.

V.2.1.5. HAD: Hospital, ansiedad y depresión

La escala HAD está validada en español^{164,165} y es en general de elección para pacientes con enfermedades físicas. Consta de 14 preguntas divididas en dos subescalas. Siete preguntas valoran ansiedad y otras siete valoran depresión. Sin embargo, esta escala consta de algunas preguntas como: "A.4. Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajado/a" o "D.4. Me siento lento/a y torpe" que, al tratarse de pacientes

con ENM, tienen un gran riesgo de estar artefactadas por la limitación motora que presentan.

Existe una gran variabilidad de puntos de corte publicados¹⁶⁶. En nuestro estudio hemos utilizado los puntos de corte originales (<8=normal, 8-10=trastorno leve, >10=trastorno grave). En siguientes estudios sería aconsejable utilizar escalas de ansiedad y depresión que estén adaptadas para personas con ENM.

Esta escala está diseñada para ser autoadministrada, pero en el estudio, en la mayoría de los casos ha sido administrada por el profesional que realizaba la visita debido a las limitaciones físicas de los pacientes.

V.2.2. CUESTIONARIOS AL CUIDADOR

Los cuestionarios solicitados al cuidador principal eran tres, dos de ellos autoadministrados. Se aprovechaba el tiempo de cumplimentación de estos cuestionarios por parte del cuidador, que se hacía en una sala aparte, para administrar el cuestionario de sexualidad al paciente.

V.2.2.1. ECAS: valoración sobre alteraciones en la conducta

El ECAS, como se ha mencionado, consta de una parte en la que se interroga al cuidador acerca de síntomas de su familiar en relación a alteraciones de conducta o sintomatología psicótica. En caso afirmativo, se pregunta la relación temporal de esta sintomatología con el inicio de la enfermedad o si, por el contrario, formaba parte de la personalidad premórbida del paciente.

V.2.2.2. Cuestionario Zarit de sobrecarga del cuidador

Se trata de un cuestionario autoadministrado, validado en español¹⁶⁷, destinado a la detección de la sobrecarga en cuidadores/as de personas dependientes. Consta de 22 preguntas en las que el cuidador tiene que valorar si lo planteado le ocurre: “nunca”, “rara vez”, “alguna vez”, “bastantes veces” o “casi siempre”. Esto se traduce

posteriormente a una puntuación de 1 a 5, expresando el 5 el mayor grado de sobrecarga.

La puntuación global del cuestionario oscila de 22 a 110 y los puntos de corte utilizados son:

<46 = No sobrecarga

46 a 55 = Sobrecarga leve

>55 = Sobrecarga intensa

V.2.2.3. Cuestionario sobre el peso subjetivo que el cuidador atribuye a la afectación funcional del paciente.

Se les pidió a los cuidadores que ordenaran de forma ascendente las áreas de la discapacidad de los pacientes que subjetivamente a ellos les produjera mayor sobrecarga: *“Por favor, **ordene** del 1 al 6 los siguientes síntomas del/la paciente según la dificultad que le suponga a usted como cuidador. Otorgue un 1 a aquel aspecto que menos carga le suponga y un 6 a aquel aspecto que le conlleve mayor dificultad en su día a día”.*

Las áreas a ordenar eran: *“Debilidad en los brazos”, “Debilidad en las piernas”, “Problemas para respirar”, “Problemas para tragar”, “Dificultad en la comunicación” y “Trastornos de memoria o conducta”*

V.2.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El tamaño muestral se calculó en base al objetivo principal de búsqueda de relación entre el deterioro cognitivo y la situación funcional. Se precisaba una n=26. Se realizó también el cálculo con algunos de los objetivos secundarios como deterioro cognitivo y sobrecarga del cuidador para lo que se estimaba una n=45.

Las variables cuantitativas se describieron con medias y desviaciones típicas si la distribución era simétrica, o medianas y cuartiles en caso de distribuciones asimétricas.

Las variables cualitativas se expresaron con frecuencias y porcentajes.

Se ha comprobado la normalidad de las distribuciones mediante el test de Shapiro-Wilk.

La comparación de variables numéricas entre dos grupos se realizó aplicando la prueba t de Student o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Las diferencias significativas se cuantificaron con intervalos de confianza al 95%.

La comparación de las variables cuantitativas, se efectuó mediante ANOVA de un factor o Kruskal-Wallis (según sigan o no distribución normal).

Las asociaciones entre variables cualitativas se estudiaron realizando tablas de contingencia y aplicando la prueba Chi-Cuadrado o métodos no asintóticos.

Las correlaciones entre parámetros numéricos se analizaron calculando coeficientes de correlación no lineal de Rho de Spearman. Ante evidencias de asociaciones de alto grado se generaron modelos de Regresión Logística.

Para todas las pruebas realizadas, la significación estadística bilateral se fijó en $p \leq 0.05$.

Se omitieron en el análisis los valores perdidos de las variables estudiadas

El análisis de los datos se realizó con el software estadístico IBM SPSS 28.

VI. RESULTADOS

VI.1. DESCRIPTIVOS


VI.1.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE PACIENTES

El tamaño muestral se estimó en 26 pacientes para el objetivo principal y 45 para un objetivo secundario. Finalmente fueron 70 pacientes con ENM los que, tras explicarle el estudio, decidieron colaborar y dejaron constancia mediante firma de consentimiento informado.

VI.1.1.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Los datos demográficos de la población de estudio están recogidos en la tabla 3.

Tabla 3: Características demográficas

Sexo	61,4% Hombres 38,6% Mujeres
Edad en la visita (años)	Media 61,10 IC (58,51 - 63,69)
Edad al diagnóstico (años)	Media 56,09 IC (53,44 – 58,73)
Tiempo de evolución de la enfermedad (meses)	Mediana 43,94 IQR (23,04 – 96,75)
Nivel de estudios 	<ul style="list-style-type: none">■ 14,3% estudios básicos sin finalizar■ 32,9% estudios básicos/primaria■ 35,7% estudios de secundaria■ 17,1% estudios superiores
Etnia	1,4% Latina 2,9% Gitana 95,7% Caucásica
Antecedentes familiares	31,4% Alzheimer 10% algún otro tipo de demencia no especificada 5,7% Parkinson 10% otras enfermedades neurodegenerativas no especificadas

IC: Intervalo de confianza al 95%, IQR: rango intercuartílico (P25 – P75)

VI.1.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LA ENFERMEDAD

Las características de la enfermedad en la muestra estudiada se resumen en la tabla 4.

Tabla 4: Características de la enfermedad:

ELA Familiar	10%
ELA esporádica	90%
Fenotipo al diagnóstico	74,3% ELA 11,4% ELP 10% AMP
Fenotipo en el momento de estudio	80% ELA 10% ELP 10% AMP
Forma de inicio	80% Espinal 17,1% Bulbar 1,4% Respiratorio 2,9% Pérdida de peso 7,1% Cognitivo/Conducta 5,7% Otras

VI.1.1.3. ESTUDIO GENÉTICO

En 21 pacientes se había analizado *SOD1* (30% de la muestra) y presentan mutación en este gen, 6 pacientes (8,6% del total de los pacientes, el 28,6% de los analizados).

La expansión en el *C9orf72* se les había solicitado a 19 pacientes (27,1% de la muestra). Sólo un paciente presentaba la expansión en el *C9orf72* (1,4%).

VI.1.1.4. SITUACIÓN FUNCIONAL POR LA CLÍNICA MOTORA

Se recoge el resumen de la situación funcional a nivel motor de la muestra en la tabla 5.

Tabla 5: Situación funcional:

ALSFRS_r al diagnóstico (máx. 48)		Me 43 (IQR 39,5-45,5)
ALSFRS_r en la visita del estudio (máx. 48)		Me 35 (IQR 25-40)
Comunicación	Verbal	87,1%
	Alternativa	12,9%
Desplazamiento	Deambula	61,4%
	Silla de ruedas	38,6%
VMNI		28,6%
VMNI >23h al día		1,4%
Traqueostomía		0%
PEG		10%

Me: Mediana, IQR: rango intercuartílico (P25-P75)

VI.1.1.5. CLÍNICA EXTRA-MOTORA

Se recoge la frecuencia de aparición de los siguientes síntomas:

VI.1.1.5.1. DOLOR

Del total de 70 pacientes de nuestra muestra, 31 no refiere dolor, 30 aqueja dolor nociceptivo, cinco pacientes presentan dolor neuropático y cuatro pacientes presentan los dos tipos de dolor.

Tabla 6: Descriptivo de la presencia de dolor

Síntoma	Frecuencia
DOLOR NEUROPÁTICO	12,9%
DOLOR NOCICEPTIVO	48,6%

VI.1.1.5.2. DISAUTONOMÍA

La presencia de síntomas disautonómicos recogidos mediante anamnesis fue escasa; solamente la incontinencia urinaria y la disfunción eréctil en los varones sí fueron referidos por un porcentaje más elevado de pacientes.

Tabla 7: Disautonomía

Síntoma	Frecuencia
Hipotensión ortostática	2,9%
Trastornos gastrointestinales	2,9%
Incontinencia urinaria	15,7%
Disfunción eréctil (varones)	15,4%

VI.1.1.6. CAMBIOS COGNITIVOS, EMOCIONALES Y DEL COMPORTAMIENTO

VI.1.1.6.1. DETERIORO COGNITIVO

En cuanto al deterioro cognitivo en nuestra muestra, la media de puntuación global en el ECAS es de 88,15 (82,8-93,5).

De los 5 subapartados en los que está dividido el ECAS, se consideran específicos de la ELA: el lenguaje, la fluidez verbal y la disfunción ejecutiva. Los subapartados no específicos de ELA son: la memoria y la alteración visuoespacial. En nuestra muestra, el porcentaje de pacientes con dichas áreas alteradas es el siguiente: (Tabla 8)

Tabla 8: Frecuencia de alteración en las áreas de valoración cognitiva:

Síntoma		Frecuencia
Específicas de ELA	Alteración del Lenguaje	70,1%
	Alt, Fluidez verbal	65,7%
	Disfunción ejecutiva	71,6%
No específicas de ELA	Alt. en la memoria	28,4%
	Alteración visuoespacial	26,9%

VI.1.1.6.2. TRASTORNOS DE CONDUCTA

En el ECAS, la información sobre los trastornos de conducta es recogida a través del cuidador (Tabla 9). Se obtuvo información de 68 cuidadores mostrando los siguientes resultados:

Tabla 9: Presencia de Trastornos de Conducta:

Síntoma	Frecuencia
Desinhibición	16,2%
Apatía	38,2%
Pérdida de empatía	30,9%
Perseveraciones, rituales...	13,2%
Hiperoralidad	8,8%

VI.1.1.6.3. SÍNTOMAS PSICÓTICOS

Ninguno de los pacientes presentaba síntomas psicóticos.

VI.1.1.6.4. TRASTORNOS EMOCIONALES

Los trastornos emocionales se valoraron con la escala HAD. Dicha escala está compuesta por dos subescalas que valoran de forma independiente ansiedad y depresión. No están estandarizadas las puntuaciones ni la forma de evaluar el cuestionario. Hemos recogido tanto puntuaciones globales de las subescalas como puntuaciones de las diferentes categorías recogidas en cada subescala, y para ello hemos utilizado los puntos de corte originales Normal (>8), Trastorno leve (8-10), Trastorno Grave (>10). (Tablas 10 y 11).

Tabla 10: Resultado de la puntuación global de la escala HAD

HAD (global)	Me (IQR)
Ansiedad	7 (4-11)
Depresión	6 (3-10)

Me: Mediana, IQR: Rango intercuartílico (P25- P75)

Tabla 11: Resultado de la puntuación de la escala HAD en categorías de gravedad.

HAD (categorías)		Frecuencia
Ansiedad	Normal (<8)	51,5%
	Trastorno leve (8-10)	22,7%
	Trastorno grave (>10)	25,8%
Depresión	Normal (<8)	62,1%
	Trastorno leve (8-10)	16,7%
	Trastorno grave (>10)	21,2%

VI.1.1.6.5. DIAGNÓSTICOS DE DEMENCIA

El 10% cumplen criterios de DFT variante conductual según los criterios de Raskovsky⁸⁶ (Figura 5).

Ninguno de los pacientes cumple criterios clínicos de afasia fluente no progresiva ni de demencia semántica¹⁶².

El 54,4% de los pacientes presentan alteraciones cognitivas o conductuales sin cumplir criterios de DFT.

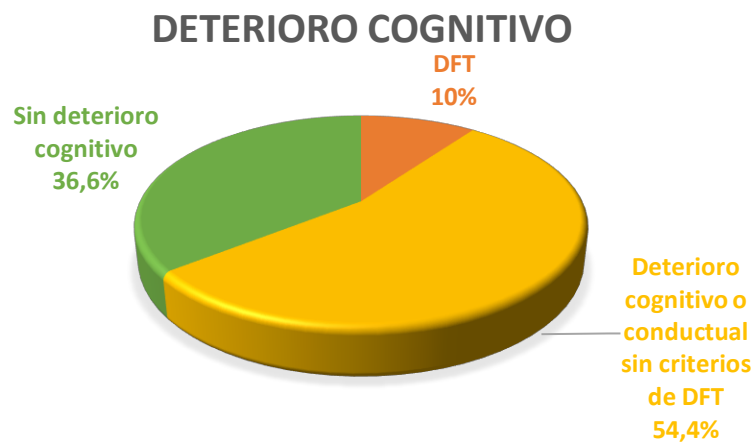


Figura 5: Deterioro cognitivo en la muestra.

Las características de los pacientes con diagnóstico de DFT se recoge en la tabla 12.

Tabla 12: Características de los pacientes con DFT:

Edad al diagnóstico (años)	Sexo	Forma de inicio	Tiempo de evolución (meses)	Variante de DFT	ALSFRSr
59	♂	Respiratorio+ pérdida ponderal	23,56	DFTvc	40/48
71	♂	Bulbar	49,38	DFTvc	31/48
61	♂	Cognitivo + espinal	22,37	DFTvc	38/48
70	♂	Espinal	33,81	DFTvc	26/48
49	♂	Espinal	276,34	DFTvc	26/48
66	♂	Espinal	157,50	DFTvc	17/48
62	♂	Espinal	73,53	DFTvc	12/48

DFT: demencia frontotemporal, DFTvc: demencia frontotemporal variante conductual

VI.1.1.7. SEXUALIDAD

Se especifica en el cuestionario que: *“la actividad sexual puede ser en pareja o mediante estimulación sexual propia, incluyendo caricias, juegos, penetración, masturbación, etc.”*. Treinta y seis pacientes (51,4%) no habían tenido actividad sexual en el último mes. Treinta pacientes (42,9%) respondieron que sí habían tenido actividad sexual en el último mes, y es sobre esta muestra de N=30 que se completaron las preguntas del cuestionario. Los cuestionarios de sexualidad sólo han sido administrados a los/as pacientes, no a las parejas sexuales. Se recogen las características de la muestra en la tabla 13.

Tabla 13: Características de la muestra

Descripción de la muestra que tuvo actividad sexual en el último mes (n= 30/66)		Frecuencia
Género	Mujeres	11 (36,7%)
	Hombres	19 (63,3%)
Tienen pareja		93,3%
Comunicación con la pareja	Sin problemas de comunicación	81,5%
	Comunicación moderada	3,7%
	Sin comunicación	14,8%
Frecuencia de la actividad sexual	1-2 veces al mes	50%
	3-4 veces al mes	26,7%
	5-8 veces al mes	10%
	9-12 veces al mes	3,3%
	>12 veces al mes	10%
Iniciativa en la relación sexual	Nunca	28,6%
	A veces	17,9%
	A menudo	21,4%
	Casi siempre-siempre	32,1%

En cuanto al resultado del cuestionario de función sexual, de forma global observamos que la mayoría de los pacientes no presenta disfunción sexual (Tablas 14 y 15). Valorando por género, de 11 mujeres que responden que han tenido actividad sexual en el último mes, dos (18,2%) presentan disfunción sexual a expensas de alteración en la lubricación. En los hombres el porcentaje de disfunción sexual es de 36,84%.

Tabla 14: Presencia de disfunción sexual en la muestra:

Disfunción sexual	N (%)
No	21 (70%)
Leve	0
Moderado	8 (26,7%)
Grave	1 (3,3%)

Tabla 15: Resultados desglosados del cuestionario de función sexual:

Ítem		Frecuencia
Ansiedad anticipatoria		3,3%
Orgasmo	Sin alteraciones	83,3%
	Trastorno moderado	6,7%
	Trastorno severo	10%
Deseo	Sin alteraciones	80%
	Trastorno moderado	13,3%
	Trastorno severo	6,7%
Excitación	Sin alteraciones	96,7%
	Trastorno grave	3,3%
Dolor	Sin alteraciones	96,7%
	Trastorno grave	3,3%

La satisfacción personal de los pacientes respecto a su sexualidad y la actividad sexual es alta (Tabla 16).

Tabla 16: Satisfacción de los pacientes con la sexualidad.

Satisfacción con la actividad sexual	Satisfecho/a	90%
	Moderadamente satisfecho/a	6,7%
	Insatisfecho/a	3.3%
Satisfacción con la sexualidad	Satisfecho/a	86,7%
	Moderadamente satisfecho/a	6,7%
	Insatisfecho/a	6,7%

VI.1.2. CUIDADORES

VI.1.2.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA DE CUIDADORES

En la mayoría de los casos el cuidador principal es el cónyuge (Tabla 17). En cuanto al género, en el 67,1% de los casos la cuidadora principal es mujer.

El 32,8% cuentan con apoyo externo, mientras que en el resto de los casos todo el peso del cuidado recae en el cuidador/a principal.

Tabla 17: Cuidadores:

Cuidador/a principal	N	Frecuencia
Cónyuge	56	80%
Hijo/a	6	8,6%
Padre/Madre	3	4,3%
Hermano/a	3	4,3%
Cuidador profesional	2	2,9%

VI.1.2.2. ÁREAS DE SOBRECARGA

Se realizó una valoración subjetiva sobre el aspecto que más sobrecarga a los cuidadores puntuado en una escala del 1 al 6 de menor a mayor sobrecarga. Los cuidadores valoran que la sintomatología de los pacientes que más sobrecarga les produce es la motora: tanto la debilidad en miembros superiores como inferiores (Tabla 18).

Tabla 18: Valoración subjetiva de áreas de sobrecarga por parte de los cuidadores:

Área de discapacidad	Me (IQR)
Debilidad en miembros superiores	5 (2,75-5,25)
Debilidad en miembros inferiores	5 (3-6)
Comunicación	3 (2-5)
Disfagia	3 (2-5)
Respiratorio	3 (1-4)
Cognición y/o conducta	3 (1-4)

Me: mediana; IQR: rango intercuartílico (P25 – P75)

VI.1.2.3. ZARIT

La mediana de sobrecarga en los cuidadores obtenida en el cuestionario Zarit es de 46, que corresponde a un rango de sobrecarga leve. Al definir la puntuación por tramos, la mitad de los cuidadores no se sienten sobrecargados y la otra mitad se reparte entre el sobrecarga leve y sobrecarga intensa (Tabla 19).

Tabla 19: Cuestionario Zarit de los cuidadores:

ZARIT		
Puntuación global Me (IQR)		46 (36-55)
Por categorías	sin sobrecarga (< 46)	50,8%
	sobrecarga leve (46-54)	27%
	sobrecarga intensa (≥ 55)	22,2%

Me: mediana, IQR: rango intercuartílico (P25 – P75)

VI.2. COMPARACIONES ESTADÍSTICAS DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS EN LOS PACIENTES

VI.2.1. VALORACIÓN COGNITIVA y SITUACIÓN FUNCIONAL

VI.2.1.1. ECAS y ALSFRS_r

Se muestran a continuación los resultados del estudio de la relación entre el ECAS tanto en su puntuación global como desglosado por áreas y la situación funcional valorada con la escala ALSFRS_r.

VI.2.1.1.1. ECAS (global) y ALSFRS_r

Al valorar la puntuación global del ECAS con la escala ALSFRS_r se obtiene una correlación positiva bilateral ($p < 0,001$; $r = 0,527$); esto es, a medida que incrementa o desciende una escala, la otra lo hace en el mismo sentido (Figura 6).

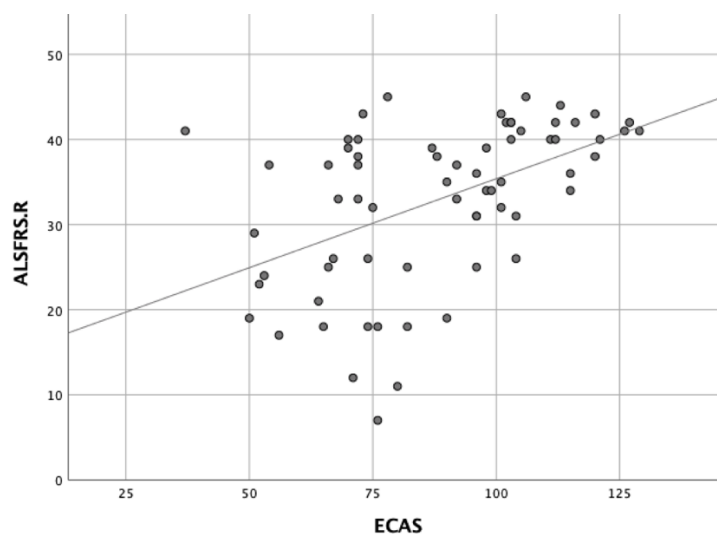


Figura 6: Relación entre deterioro cognitivo y situación funcional a nivel motor.

VI.2.1.1.2. ECAS (cognitivo) y ALSFRSr

Observamos relación con significación estadística en todas las áreas de valoración cognitiva: memoria, lenguaje, fluidez verbal, función ejecutiva y visuoespacial (Tabla 20). Aquellos pacientes que tienen estas áreas alteradas, tienen puntuaciones más bajas en la ALSFRSr. Es decir, el deterioro cognitivo en las áreas mencionadas, muestra una correlación directa con el deterioro funcional.

Tabla 20: Relación entre el deterioro cognitivo y la situación funcional.

ECAS_ Cognitivo		ALSFRSr	p-valor
Memoria alterada	SÍ	26 (21- 29)	0,048
	NO	37 (31,25- 40,75)	
Lenguaje alterado	SÍ	32 (23- 39)	<0,001
	NO	40 (36,25- 42)	
Alt. Fluidez verbal	SÍ	33 (21,50- 38,75)	0,001
	NO	40 (34- 42)	
Disfunción ejecutiva	SÍ	32,50 (23,25- 39)	<0,001
	NO	40 (36- 42)	
Alt. visuoespacial	SÍ	27,50 (18- 40)	0,036
	NO	37 (31- 41)	

Datos expresados en mediana y rango intercuartílico (P25 – P75)

VI.2.1.1.3. ECAS (conducta) y ALSFRSr

En los trastornos de conducta, los aspectos que correlacionan de forma estadísticamente significativa con el deterioro funcional medido con la escala ALSFRSr son la apatía y las conductas repetitivas, estereotipadas o ritualistas (Tabla 21).

Tabla 21: Relación entre los trastornos de conducta y la situación funcional.

ECAS_ Conducta		ALSFRS _r	p-valor
Desinhibición	SÍ	29 (23- 38)	0,152
	NO	36 (25- 40,50)	
Apatía	SÍ	27,50 (18- 38,25)	0,009
	NO	37 (31,75- 41,25)	
Pérdida de empatía	SÍ	26 (19-39)	0,073
	NO	36 (31- 41)	
Conductas repetitivas, rituales...	SÍ	24 (18- 33)	0,037
	NO	36 (26- 40)	
Hiperoralidad	SÍ	28,50 (24,75-33,75)	0,161
	NO	36,50 (25- 40,50)	

Datos expresados en mediana y rango intercuartílico (P25 – P75)

VI.2.1.2. Demencia y ALSFRS_r

No hay relación significativa entre el diagnóstico de demencia frontotemporal (DFT) y la escala funcional, pero sí en aquellos pacientes con alteraciones cognitivas o conductuales sin llegar a cumplir criterios de DFT (Tabla 22).

Tabla 22: Relación entre demencia y situación funcional.

		ALSFRS _r Me (IQR)	p-valor
DFTvc	SÍ	26 (17- 38)	0,150
	NO	36 (25- 41)	
Alt cognitiva sin criterios DFT	SÍ	33 (22- 39)	0,027
	NO	38 (32- 42)	

Me: mediana, IQR: rango intercuartílico (P25 – P75)

VI.2.1.3. ECAS y SITUACIÓN FUNCIONAL AGRUPADA EN 4 ÍTEMS

Otra forma de valoración de la situación funcional ha sido fijándonos en cuatro áreas de afectación funcional: analizamos si la comunicación es verbal o se utiliza algún

sistema de comunicación alternativa, si se desplaza en silla de ruedas o deambula, si precisa VMNI y si es portador/a de PEG. Con estas cuatro categorías los resultados fueron los que se describen a continuación:

VI.2.1.3.1. ECAS (global) y SITUACIÓN FUNCIONAL AGRUPADA EN 4 ÍTEMS

Los pacientes que precisan silla de ruedas y los que están ventilados, obtienen puntuaciones más bajas en el ECAS (Tabla 23).

Tabla 23: Relación entre ECAS y áreas de valoración funcional.

SITUACIÓN FUNCIONAL		ECAS (global)	P
Comunicación verbal	SÍ	88,69 (82,90- 94,48)	0,525
	NO	82,67 (68,56-96,77)	
Silla	SÍ	79,75 (72,38-87,12)	0,010
	NO	92,84 (85,78-99,90)	
VMNI	SÍ	73,50 (65,61-81,49)	<0,001
	NO	93,53 (87,37-99,69)	
PEG	SÍ	79,75 (60,12-99,38)	0,434
	NO	88,68 (83,03-94,31)	

Datos expresados en media e intervalo de confianza al 95%.

VI.2.1.3.2. ECAS (subapartados) y SITUACIÓN FUNCIONAL AGRUPADA EN 4 ÍTEMS

Al cruzar las variables de situación funcional con los ítems del ECAS:

Si la comunicación es verbal o alternativa, o el hecho de ser portador o no de PEG, no condiciona diferencias significativas en ninguno de los ítems del ECAS.

El hecho de haber perdido la deambulaci3n 3til correlaciona con la presencia de alteraci3n en la fluidez verbal y de apat3a (Tabla 24).

Los pacientes con VMNI mostraban m3s alteraci3n del lenguaje, de la fluidez verbal, disfunci3n ejecutiva, alteraci3n visuoespacial y apat3a que aquellos pacientes que no precisan VMNI.

Tabla 24: Relaciones significativas entre 3reas de valoraci3n cognitivas o conductuales y 3reas de valoraci3n funcional.

Situaci3n Funcional	Subapartado del ECAS*	P valor	OR
Silla	Alt fluidez verbal	0,001	10,5
Silla	Apat3a	0,009	3,8
VMNI	Alt lenguaje	0,001	
VMNI	Alt fluidez verbal	0,003	13,9
VMNI	Disfunci3n ejecutiva	0,002	
VMNI	Alt visuoespacial	0,014	4,4
VMNI	Apat3a	0,038	3,1

*Se recogen en la tabla s3lo aquellas combinaciones que han mostrado correlaci3n con significaci3n estad3stica. OR= Odds Ratio

VI.2.1.4. ECAS (global) y TIEMPO DE EVOLUCI3N

No obtenemos correlaci3n significativa entre el tiempo de evoluci3n de la enfermedad y la puntuaci3n en el ECAS.

VI.2.2. VALORACIÓN COGNITIVA y TRASTORNOS DEL ÁNIMO

Estudiamos si existe relación entre el estudio de valoración cognitiva y los trastornos del ánimo: ansiedad y depresión.

VI.2.2.1. ECAS (global) y ANSIEDAD (HADa)

El estudio de la ansiedad lo hemos realizado tanto con el valor total de la subescala de ansiedad como con las categorías de normal/trastorno leve/trastorno grave:

VI.2.2.1.1. ECAS (global) y ANSIEDAD (global)

Encontramos correlación con significación estadística en la puntuación global del ECAS y la subescala de ansiedad.

Existe una relación negativa entre la puntuación global del ECAS y la subescala de ansiedad con coeficiente de correlación (r) de -0,280 y $p= 0,026$. Cuanto menor es la puntuación en el ECAS (mayor deterioro cognitivo), mayor es la puntuación en la escala de ansiedad.

VI.2.2.1.2. ECAS (global) y ANSIEDAD (categorías)

Existe diferencia significativa en la distribución de la puntuación del ECAS entre las 3 categorías de ansiedad (Tabla 25).

Tabla 25: Relación entre el deterioro cognitivo y la subescala de ansiedad en categorías.

		N	ECAS	p
Ansiedad	Normal (<8)	33	98 (74,5 - 114)	0,037
	Tr Leve (8-10)	15	98 (56 – 106)	
	Tr. Grave (>10)	15	76 (70 – 92)	

Datos expresados en mediana y rango intercuartílico (P25-P75)

Al comparar por parejas los diferentes grados de ansiedad según gravedad, encontramos diferencia en el ECAS es los pacientes que puntúan en rango “grave” frente a los que lo hacen en rango “normal” (Tabla 26 y Figura 7). Es decir, los pacientes con ansiedad grave mostraban puntuaciones más bajas en el ECAS.

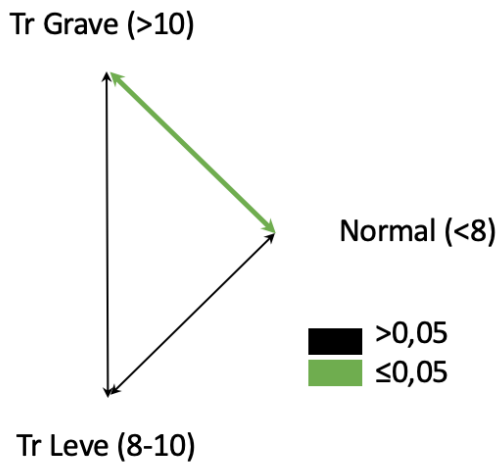


Tabla 26: Comparación del ECAS en parejas según gravedad de ansiedad

Comparación por parejas Ansiedad- ECAS	p
Trastorno grave vs Normal	0,032
Trastorno grave vs Trastorno leve	0,617
Normal vs Trastorno leve	0,861

Figura 7: Comparaciones por parejas según ansiedad y ALSFRSr

VI.2.2.1.3. ECAS (cognitivo) y ANSIEDAD (global)

Los pacientes con alteración en la fluidez verbal y los que presentan disfunción ejecutiva, presentan más ansiedad, esto es, puntúan más alto de forma estadísticamente significativa en la subescala de ansiedad HADa (Tabla 27).

No se observan diferencias en la ansiedad entre los pacientes sin y con alteración del lenguaje, alteración visuoespacial o alteración de la memoria.

Tabla 27: Relación entre la presencia de ansiedad y las áreas de valoración cognitiva.

Cognición		Ansiedad*	p
Específico de ELA	Alt lenguaje	NO	6,5 (4,84 - 8,16)
		Sí	8,11 (6,74 – 9,49)
	Alt. Fluidez verbal	NO	6,22 (4,53 – 7,91)
		Sí	8,48 (7,09 – 9,86)
	Disfunción ejecutiva	NO	5,94 (4,47 – 7,42)
		Sí	8,33 (6,96 – 9,71)
No específico	Alt. Visuoespacial	NO	7,47 (6,23 – 8,70)
		Sí	8,19 (5,72 – 10,66)
	Alt. Memoria	NO	7,53 (6,21 - 8,85)
		Sí	7,94 (5,89 -10)

*Datos expresados en media e intervalo de confianza al 95%

VI.2.2.1.4. ECAS (cognitivo) y ANSIEDAD (categorías)

Al estudiar los subpartados del ECAS, solo encontramos relación entre ansiedad y disfunción ejecutiva (Tabla 28). Los pacientes con disfunción ejecutiva presentan más ansiedad ($p= 0,002$). El 44,4% de los pacientes con disfunción ejecutiva, presentan puntuaciones en rango “normal” de depresión frente al 72,2% de los pacientes sin disfunción ejecutiva. Así mismo, el 33,3% de los pacientes con disfunción ejecutiva muestran depresión grave, frente a ningún paciente sin disfunción ejecutiva.

Tabla 28: Relación entre la presencia de ansiedad y disfunción ejecutiva.

		Disfunción ejecutiva		P
		NO	SÍ	
Ansiedad	Normal (>8)	72,2%	44,4%	$p= 0,002$
	Tr leve (8-10)	27,8%	22,2%	
	Tr grave (>10)	0%	33,3%	

No se obtienen diferencias significativas en cuanto a la ansiedad dividida en categorías, entre los pacientes sin y con alteración del lenguaje, alteración de la fluidez verbal, alteración visuoespacial o de la memoria.

VI.2.2.1.5. ECAS (conducta) y ANSIEDAD (global)

Los pacientes con apatía presentan más ansiedad que los pacientes sin ella ($p=0,002$). (Tabla 29).

No observamos diferencias significativas entre el resto de ítems de alteración de conducta y la presencia de ansiedad (HADa)

Tabla 29: Relación entre trastornos de conducta y ansiedad.

Conducta		Ansiedad	p
Desinhibición	NO	7,98 (6,74 - 9,23)	0,521
	SÍ	7 (4,54 - 9,46)	
Apatía	NO	6,51 (5,21-7,82)	0,002
	SÍ	9,88 (8,14 - 11,62)	
Pérdida de empatía	NO	7,57 (6,19- 8,95)	0,487
	SÍ	8,40 (6,46 - 10,34)	
Perseveración, rituales...	NO	7,67 (6.46 - 8,88)	0,489
	SÍ	8,78 (5,76 - 11,80)	
Hiperoralidad	NO	7,84 (6,69 - 9)	0,926
	SÍ	7,67 (2,54 - 12,79)	

Datos expresados en media e intervalo de confianza al 95%

VI.2.2.1.6. ECAS (conducta) y ANSIEDAD (categorías)

Observamos diferencias en la escala de ansiedad por categorías, entre aquellos pacientes sin y con apatía ($p=0,029$) (Tabla 30). El 64,1% de los pacientes sin apatía puntúa en rango normal en la escala de ansiedad, frente al 32% de los pacientes con apatía. Por otra parte, presentan puntuaciones de rango “trastorno grave” de ansiedad el 40% de los pacientes con apatía frente al 15,4% de los pacientes sin apatía.

Tabla 30: Relación entre la apatía y la ansiedad en categorías de gravedad.

		Apatía		p
		NO	Sí	
Ansiedad	Normal (>8)	64,1%	32,0%	p= 0,029
	Tr leve (8-10)	20,5%	28,0%	
	Tr grave (>10)	15,4%	40,0%	

No se encuentran diferencias entre los pacientes sin y con desinhibición, pérdida de empatía, rituales, perseveraciones o hiperoralidad en cuanto a la gravedad de la ansiedad.

VI.2.2.2. ECAS (global) y DEPRESIÓN (HADd)

Analizamos si existe relación entre la presencia de deterioro cognitivo o trastornos de conducta y la presencia de depresión.

VI.2.2.2.1. ECAS (global) y DEPRESIÓN (global)

Existe una relación negativa entre la puntuación global del ECAS y la subescala de depresión ($p= 0,007$; $r = -0,338$), de modo que cuanto más baja es la puntuación en el ECAS, lo que significa mayor afectación cognitiva, más alta es la puntuación en la subescala de depresión.

VI.2.2.2.2. ECAS (global) y DEPRESIÓN (categorías)

A pesar de que se observan puntuaciones más bajas en el ECAS cuando van aumentando las puntuaciones en depresión, al dividir la escala de depresión en tramos, no encontramos diferencias significativas entre los grados de severidad.

VI.2.2.2.3. ECAS (subapartados) y DEPRESIÓN (global)

Los pacientes con alteración en la fluidez verbal ($p=0,001$) y los que presentan disfunción ejecutiva ($p=0,005$), puntúan más alto de forma estadísticamente significativa en la subescala de depresión (HADd) (Tabla 31).

No se observan diferencias en la depresión entre los pacientes sin y con alteración del lenguaje, alteración visuoespacial o alteración de la memoria

Tabla 31: Relación entre áreas de afectación cognitiva y depresión.

Cognición		Depresión	p	
Específico de ELA	Alt lenguaje	NO	4,5 (1,75 – 8,25)	0,096
		Sí	6 (3,5 – 10)	
	Alt. Fluidez verbal	NO	*4,52 (3,24 – 5,81)	0,001
		Sí	*7,63 (6,25 – 9)	
	Disfunción ejecutiva	NO	3,5 (1,75 – 5,5)	0,005
		Sí	7 (4 – 10)	
No específico	Alt. Visuoespacial	NO	5 (3 – 9)	0,537
		Sí	6 (4 – 9,5)	
	Alt. Memoria	NO	5 (3 - 8,50)	0,726
		Sí	6,5 (3 -10,5)	

Datos expresados en mediana y rango intercuartílico (P25-P75)

*Datos expresados en media e intervalo de confianza al 95%

VI.2.2.2.4. ECAS (subapartados) y DEPRESIÓN (categorías).

Los pacientes con alteración en la fluidez verbal presentan puntuaciones más elevadas en la escala de depresión (Tabla 32) y esta diferencia es estadísticamente significativa ($p=0,042$). El 27,5% de los pacientes con alteración en la fluidez verbal puntúa en rango grave en la escala de depresión, frente al 4,3% de los pacientes sin alteración de la fluidez verbal.

Tabla 32: Relación entre fluidez verbal y depresión según categorías de gravedad.

		Fluidez verbal		p
		No alterada	Alterada	
Depresión	Normal (>8)	78,3%	55,0%	p= 0,042
	Tr leve (8-10)	17,4%	17,5%	
	Tr grave (>10)	4,3%	27,5%	

No se observan diferencias significativas en la depresión por tramos entre los pacientes sin y con alteración del lenguaje, disfunción ejecutiva, alteración visuoespacial o de la memoria.

VI.2.2.2.5. ECAS (conducta) y DEPRESIÓN (global)

Los trastornos de conducta que se asocian con la presencia de depresión son la apatía y la pérdida de empatía (Tabla 33). Los pacientes con apatía presentan más depresión que los pacientes sin ella ($p<0,001$), y los pacientes con pérdida de empatía puntúan más alto en la subescala de depresión que los que no la tienen ($p=0,020$).

Tabla 33: Relación entre trastornos de conducta y depresión.

Conducta		Depresión	p
Desinhibición	NO	5 (3 – 9,25)	0,101
	Sí	8,50 (6,75 – 11,25)	
Apatía	NO	4 (2 – 6)	<0,001
	Sí	9 (7 – 12)	
Pérdida de empatía	NO	5 (3 – 8,75)	0,020
	Sí	8 (5,5 – 11)	
Perseveración, rituales...	NO	6 (3 – 10)	0,969
	Sí	6 (3 – 11)	
Hiperoralidad	NO	6 (3 – 10)	0,762
	Sí	8 (3,25 – 9,5)	

Datos expresados en mediana y rango intercuartílico (P25-P75)

No observamos diferencias significativas en el resto de ítems de alteración de conducta y las subescalas de ansiedad y depresión.

VI.2.2.2.6. ECAS (conducta) y DEPRESIÓN (categorías)

a) Desinhibición:

La depresión no se distribuye igual entre los pacientes con o sin desinhibición (Tabla 34). De los pacientes con desinhibición solo un 20% no tienen depresión, mientras que entre los pacientes sin desinhibición el 70,4% no muestran depresión. La presencia de desinhibición está asociada a la presencia de depresión, más frecuentemente en grado leve.

Tabla 34: Relación entre la presencia de desinhibición y depresión en categorías de severidad.

		Desinhibición		p
		NO	SÍ	
Depresión	Normal (>8)	70,4%	20,0%	p= 0,004
	Tr leve (8-10)	9,3%	50,0%	
	Tr grave (>10)	20,4%	30,0%	

b) Apatía:

Apreciamos diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la depresión entre los pacientes sin y con apatía (Tabla 35). La mayoría de los pacientes sin apatía no presenta depresión, mientras que en aquellos pacientes que presentan apatía solo el 28% no tiene depresión y el resto se distribuye a partes iguales entre depresión leve y grave.

Tabla 35: Relación entre la presencia de apatía y depresión en categorías según gravedad.

		Apatía		p
		NO	SÍ	
Depresión	Normal (>8)	86,4%	28,0%	P<0,001
	Tr leve (8-10)	2,6%	36,0%	
	Tr grave (>10)	12,8%	36,0%	

c) Pérdida de empatía:

Existen diferencias significativas en la distribución de la depresión por rangos entre los pacientes sin y con pérdida de empatía (Tabla 36).

De los pacientes con pérdida de empatía, el 40,0% no presenta depresión, y el 60% muestra depresión leve o grave; frente a los pacientes sin pérdida de empatía, que en su mayoría no tienen depresión.

Tabla 36: Relación entre la presencia de pérdida de empatía y depresión en categorías de severidad.

		Pérdida de empatía		p
		NO	SÍ	
Depresión	Normal (>8)	72,7%	40,0%	p= 0,032
	Tr leve (8-10)	9,1%	30,0%	
	Tr grave (>10)	18,2%	30,0%	

d) Otros trastornos de conducta:

No observamos asociación entre depresión y otros trastornos de conducta como rituales, perseveraciones o hiperoralidad.

VI.2.2.3. DEMENCIA FRONTOTEMPORAL y TRASTORNOS DEL ÁNIMO

Los pacientes con DFT no presentan diferencias en las escalas de ansiedad o depresión frente a aquellos pacientes sin DFT.

Estudiando las subescalas de ansiedad y depresión por intervalos (normal/trastorno leve/trastorno grave) en los pacientes sin y con DFT, tampoco se obtienen diferencias significativas entre ninguno de los grupos.

VI.2.2.4. DETERIORO COGNITIVO O CONDUCTUAL SIN

CRITERIOS DE DFT y TRASTORNOS DEL ÁNIMO

Los pacientes con deterioro cognitivo o conductual sin cumplir criterios de DFT mostraban más ansiedad (con significación estadística) que aquellos sin deterioro cognitivo. No hay diferencias entre estos dos grupos en cuanto a la presencia de depresión. (Tabla 37).

Tabla 37: Relación entre el deterioro cognitivo o conductual sin criterios de DFT y trastornos del ánimo

		Ansiedad*	P	Depresión	p
Deterioro cognitivo sin criterio de DFT	NO	6,4 (4,89 – 7,91)	0,030	5 (2- 9)	0,403
	SÍ	8,71 (7,24 – 10,18)		6 (4 – 10)	

Datos expresados en mediana y rango intercuartílico (P25-P75)

*Datos expresados en media e intervalo de confianza al 95%

Estudiando la subescala de depresión por intervalos (normal/trastorno leve/trastorno grave) en los pacientes sin y con deterioro cognitivo o conductual sin criterios de DFT, no se obtienen diferencias significativas entre ninguno de los grupos.

VI.2.2.5. DETERIORO COGNITIVO Y FORMA DE INICIO

Obviamente, encontramos mayor presencia de deterioro cognitivo en pacientes en los que la enfermedad debuta con esta sintomatología que en los que en el inicio muestran un fenotipo sin deterioro cognitivo. (Tabla 38).

Tabla 38: Relación entre el ECAS y el debut de la enfermedad con sintomatología cognitiva o conductual

	Inicio cognitivo/conductual		P valor
	SÍ	NO	
ECAS	61,40 (41,41- 81,39)	90,31 (84,98-95,63)	0,002

Datos expresados en media e intervalo de confianza al 95%

No hemos encontrado diferencia en la presencia de deterioro cognitivo entre el inicio de la enfermedad espinal o bulbar.

En cuanto a las áreas de valoración cognitiva, encontramos relación entre el inicio de la enfermedad a nivel cognitivo y la presencia de alteración visuoespacial ($p=0,016$) $OR=13,7$. La proporción de pacientes con alteración visuoespacial es 13,7 veces mayor entre pacientes con inicio cognitivo que entre los que no tienen este inicio

No hemos encontrado diferencias en la alteración visuoespacial cuando el inicio es espinal o bulbar, ni en el resto de áreas de valoración cognitiva o alteraciones de conducta y la forma de inicio.

VI.2.3. DETERIORO COGNITIVO y SEXUALIDAD

VI.2.3.1 DETERIORO COGNITIVO y ACTIVIDAD SEXUAL EN LAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS

Se detalla a continuación el estudio de la presencia o ausencia de actividad sexual en las últimas 4 semanas en función del deterioro cognitivo, valorado tanto de forma global en la puntuación del ECAS, como en sus subapartados de cognición y conducta.

VI.2.3.1.1. ECAS (global) y ACTIVIDAD SEXUAL EN LAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS

Se estudió la puntuación del ECAS con el resultado de la pregunta llave del cuestionario de sexualidad sobre si habían tenido o no actividad sexual en las últimas 4 semanas.

No se observa diferencia significativa en la puntuación del ECAS entre los pacientes sin y con actividad sexual en las últimas 4 semanas.

VI.2.3.1.2. ECAS (cognitivo) y ACTIVIDAD SEXUAL EN LAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre la actividad sexual en las últimas 4 semanas y ninguno de los ítems de valoración cognitiva del ECAS (alteración de la memoria, alteración del lenguaje, alteración de la fluidez verbal, disfunción ejecutiva, alteración visuoespacial).

VI.2.3.1.3. ECAS (conducta) y ACTIVIDAD SEXUAL EN LAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS

Los pacientes con apatía mostraban reducida la actividad sexual en las últimas 4 semanas respecto a aquellos pacientes sin apatía (Tabla 39).

Tabla 39: Relación entre la presencia de apatía y la actividad sexual.

		Con actividad sexual en el último mes		P valor
		SÍ	NO	
Apatía	SÍ	28%	72%	0,026
	NO	56,4%	43,6%	

No se observan diferencias significativas en la actividad sexual en las últimas 4 semanas entre los pacientes sin o con desinhibición, pérdida de empatía, rituales o perseveraciones o hiperoralidad.

VI.2.3.1.4. DFT y ACTIVIDAD SEXUAL EN LAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS

Ninguno de los siete pacientes con DFTvc, había tenido actividad sexual en el último mes y condiciona una diferencia estadísticamente significativa al comparar con los 59 pacientes sin DFT (Tabla 40).

Tabla 40: Relación entre DFT y actividad sexual.

		Con actividad sexual en el último mes		P valor
		SÍ	NO	
DFTvc	SÍ	0%	100%	0,013
	NO	50,8%	49,2%	

VI.2.3.1.5. DETERIORO COGNITIVO O CONDUCTUAL SIN CRITERIOS DE DFT y ACTIVIDAD SEXUAL EN LAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS.

No observamos diferencias significativas respecto a la actividad sexual en las 4 últimas semanas entre los pacientes con deterioro cognitivo o conductual sin criterios de DFT y aquellos sin esta condición.

VI.2.3.2. DETERIORO COGNITIVO y SEXUALIDAD

VI.2.3.2.1. ECAS (global) y SEXUALIDAD

Hemos observado que existe relación entre una baja puntuación en el ECAS y la presencia de alteración en la excitación y la comunicación con la pareja (Tabla 41).

Tabla 41: relación entre alteración de la excitación o la comunicación con la pareja y el deterioro cognitivo.

		ECAS	P valor
Excitación	Alterada	62,67 (39,19-86,15)	<0,001
	Normal	95,00 (89,38-100,62)	
Comunicación con la pareja	Alterada	76,60 (60,42-92,78)	0,016
	Sin alterar	94,82 (87,38-102,25)	

Datos expresados en media e intervalo de confianza al 95%

No hemos encontrado diferencias en el resto de áreas de sexualidad en función del deterioro cognitivo.

VI.2.3.2.2. ECAS (cognitivo) y SEXUALIDAD

No encontramos diferencias significativas en ninguno de los ítems de sexualidad en función de si existe o no alteración del lenguaje, alteración en la fluidez verbal, disfunción ejecutiva o alteración visuoespacial.

Sí aparecen diferencias significativas en algunos ítems entre los pacientes que presentan alteración de la memoria y los que no la tienen.

Encontramos diferencias en la fase de excitación en relación con la presencia de alteración de la memoria, de manera que presentan con más frecuencia alteración en la excitación, los pacientes con alteración de la memoria. $p=0,021$. (Tabla 42)

Los pacientes con memoria alterada presentan más alteración en el orgasmo que aquellos con memoria normal. $p= 0,019$; $OR=16$. La odds de tener orgasmo alterado si se tiene alteración de memoria, es 16 veces superior a la odds de tener el orgasmo alterado si no hay problemas de memoria. Esto es, el riesgo de tener alterado el orgasmo es 16 veces mayor entre los pacientes con problemas de memoria que entre los que no la tienen.

Tabla 42: Relación entre la presencia de alteración de la memoria y fases de la actividad sexual

		Memoria		P valor
		Alterada	Normal	
Excitación	Alterada	33,3%	0%	0,021
	Normal	66,7%	100%	
Orgasmo	Alterado	44,4%	4,8%	0,019
	Normal	55,6%	95,2%	

VI.2.3.2.3. ECAS (conducta) y SEXUALIDAD

No observamos diferencias significativas en ninguno de los ítems de sexualidad en función de si el/la paciente padece o no ninguno de los trastornos de conducta estudiados: desinhibición, apatía, pérdida de empatía, perseveraciones/rituales... o hiperoralidad.

VI.2.4. SITUACIÓN FUNCIONAL Y SEXUALIDAD

Valoramos si la situación funcional (tanto por la escala ALSFRSr como por la descripción de los cuatro ítems utilizados al respecto: comunicación verbal o alternativa, necesidad de silla de ruedas, PEG o VMNI) del paciente tiene relación con la sexualidad.

No encontramos relación con significación estadística entre la presencia/ausencia de actividad sexual en las últimas 4 semanas y la puntuación en la escala ALSFRSr.

Tampoco se evidencian diferencias con significación estadística en la actividad sexual en las 4 semanas previas al cuestionario y ninguno de los ítems de situación funcional: comunicación (verbal/alternativa), desplazamiento (silla de ruedas/deambulante), VMNI sí/no o PEG sí/no

Entre los pacientes con actividad sexual en las 4 últimas semanas, no observamos diferencias significativas entre ninguno de los ítems del cuestionario de sexualidad y la situación funcional en el momento de la entrevista: comunicación verbal/alternativa, silla de ruedas/deambulante, VMNI si/no o PEG si/no.

Por tanto, no hemos encontrado ninguna relación entre la situación funcional del paciente y la sexualidad. Ni con la presencia o ausencia de actividad, ni entre aquellos sexualmente activos, en los ítems valorados por el cuestionario de sexualidad.

VI.2.5. TRASTORNOS DEL ÁNIMO y SEXUALIDAD

Al valorar si existe relación entre los trastornos del ánimo (ansiedad o depresión) y la sexualidad, observamos en nuestra muestra que los pacientes con una vida sexual activa (con actividad sexual en el último mes) presentan menos depresión que aquellos que no la tenían (Tabla 43)

Tabla 43: Relación entre depresión y actividad sexual.

		Depresión	p
Actividad sexual en el último mes	NO	8,06 (6,32 – 9,79)	0,021
	SÍ	5,54 (4,24 – 6,83)	

Datos expresados en media e intervalo de confianza al 95%

No encontramos diferencia en la escala de ansiedad entre los pacientes sin y con actividad sexual en el último mes.

Tampoco hemos encontrado diferencias con significación estadística entre ninguno de los ítems evaluados en el cuestionario de sexualidad en los pacientes sexualmente activos, y la presencia o no de ansiedad o depresión.

VI.2.6. TRASTORNOS DEL ÁNIMO y SITUACIÓN FUNCIONAL

VI.2.6.1 ANSIEDAD y SITUACIÓN FUNCIONAL

- Valoración funcional mediante la escala ALSFRSr:

No encontramos diferencias estadísticamente significativas al estudiar la puntuación global de la escala HADa y ALSFRSr.

Sin embargo, al valorar la escala de ansiedad por categorías (normal/leve/grave), sí se observan diferencias en la puntuación de la escala ALSFRSr entre las distintas categorías de ansiedad en función de la gravedad (Tabla 44).

Tabla 44: Relación entre la situación funcional y la presencia de ansiedad.

		ALSFRSr	p
Ansiedad	Normal (>8)	34 (25,57- 41)	0,024
	Trastorno leve (8-10)	39 (29 – 42)	
	Trastorno Grave (>10)	31 (12 – 37,50)	

Datos expresados en mediana y rango intercuartílico (P25-P75)

Al comparar los grupos por parejas observamos que los pacientes con ansiedad grave, tienen puntuaciones más bajas en la escala ALSFRSr que aquellos pacientes con ansiedad leve o sin ansiedad (Tabla 45 y Figura 8). Es decir, observamos puntuaciones más altas en ansiedad en aquellos pacientes con mayor deterioro funcional.

Figura 8: Comparaciones por parejas ansiedad y ALSFRSr

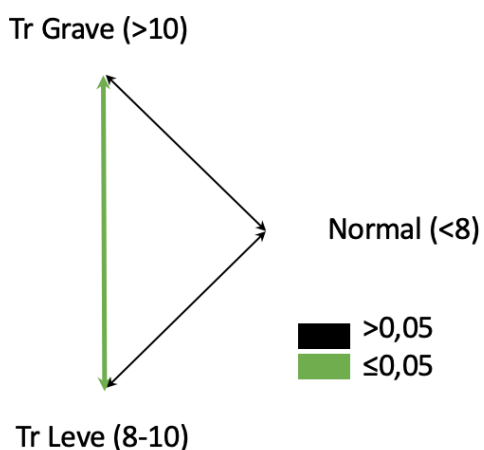


Tabla 45: Relación entre situación funcional y ansiedad en categorías de gravedad.

Comparación por parejas Ansiedad- ALSFRSr	p
Trastorno grave vs Normal	0,140
Trastorno grave vs leve	0,024
Normal vs Trastorno leve	0,778

- Valoración de la situación funcional mediante la comunicación, el desplazamiento, la ventilación y la alimentación:

Los pacientes con VMNI y los portadores de PEG puntúan más alto en la escala de ansiedad que los que no precisan de estas medidas (Tabla 46).

No observamos diferencias con significación estadística en la puntuación de la subescala de ansiedad HADa en pacientes con comunicación verbal o alternativa ni entre aquellos que se desplazan en silla de ruedas o deambulan.

Tabla 46: Relación entre áreas de valoración funcional y presencia de ansiedad.

		Ansiedad	p
Comunicación	Verbal	7 (4-10)	0,092
	Alternativa	12,5 (5,25-16,5)	
Desplazamiento	Silla	*8,58 (6,8-10,36)	0,282
	Deambula	*7,38 (5,98-8,78)	
VMNI	No	10 (6-15)	0,024
	Sí	13 (10-14)	
PEG	No	7 (4-10)	0,011
	Sí	14 (6-17)	

Datos expresados en mediana y rango intercuartílico (P25-P75)

*Datos expresados en media e intervalo de confianza al 95%

Cuando analizamos la ansiedad por niveles de gravedad, observamos que los pacientes con comunicación alternativa y los portadores de PEG, presentan con mayor frecuencia ansiedad grave que aquellos pacientes que se comunican verbalmente o los que tiene una alimentación vía oral (Tabla 47).

Tabla 47: Relación entre ansiedad y áreas de valoración funcional: comunicación y alimentación.

		Ansiedad (HADa)			p
		Normal (<8)	Tr Leve (8-10)	Tr Grave (>10)	
Comunicación	Verbal	54.4%	25,9%	20,7%	0,020
	Alternativa	37,5%	0%	62,5%	
PEG	NO	54.2%	25,4%	20,3%	0,012
	SÍ	28,6%	0%	71,4%	

No se observan diferencias con significación estadística en la distribución de la ansiedad por categorías ni en el uso o no de silla de ruedas, ni entre pacientes ventilados o no.

VI.2.6.2. DEPRESIÓN y SITUACIÓN FUNCIONAL

- Cuando valoramos la situación funcional mediante la escala ALSFRSr:

Existe relación inversa entre depresión y la ALSFRS de modo que puntuaciones más bajas en la ALSFRSr se relacionan con niveles mayores de depresión y viceversa ($r = -0.319$; $p = 0,009$)

Encontramos una relación directa entre depresión y ansiedad, ($r = 0.525$; $p < 0.001$)

Categorizando la escala de depresión en normal/leve/grave, obtenemos que la puntuación de ALSFRSr es menor en el grupo de pacientes con depresión grave (Tabla 48). Esto es, los pacientes con depresión grave presentan mayor deterioro funcional.

Tabla 48: Relación entre depresión en categorías de gravedad y situación funcional.

		ALSFRSr	p
Depresión	Normal (>8)	37 (28,50 – 42)	0,016
	Trastorno leve (8-10)	31 (19 -39)	
	Trastorno Grave (>10)	27 (15,75 – 37,25)	

Datos expresados en mediana y rango intercuartílico (P25-P75)

- Estudiando la relación entre la depresión y la situación funcional agrupada en los 4 ítems descritos:

Los pacientes en silla de ruedas y los que son portadores de PEG, puntúan más alto en la escala de depresión que aquellos pacientes que mantienen deambulación o los que mantienen alimentación oral (Tabla 49).

No encontramos diferencias significativas en la puntuación de la subescala de depresión HADd entre los pacientes con comunicación verbal o alternativa ni entre los pacientes ventilados y no ventilados.

Tabla 49: Relación entre áreas de valoración funcional y presencia de depresión.

		Depresión	p
Comunicación	Verbal	5,5 (3-9)	0,059
	Alternativa	11,5 (4,5-17,5)	
Desplazamiento	Silla	9 (5-11,25)	0,003
	Deambula	5 (3-7)	
VMNI	No	9 (5-13,2)	0,189
	Sí	10 (7-15)	
PEG	No	5 (3-9)	0,020
	Sí	15 (3-18)	

Datos expresados en mediana y rango intercuartílico (P25-P75)

- Al valorar la subescala de depresión HADd por categorías (normal/leve/grave): Observamos que los pacientes ambulatorios en su mayoría no muestran depresión mientras que, entre los pacientes en silla de ruedas, el 38,5% presentan depresión grave. Así mismo, encontramos mayor presencia de pacientes con depresión grave entre los portadores de PEG frente a los que se alimentan vía oral (Tabla 50).

No observamos diferencias entre los pacientes con comunicación verbal o alternativa ni entre los pacientes con VMNI y los que no la precisan.

Tabla 50: Relación entre áreas de valoración funcional (desplazamiento, alimentación) y presencia de depresión en categorías de gravedad.

		Depresión (HADd)			p
		Normal (<8)	Tr Leve (8-10)	Tr Grave (>10)	
Desplazamiento	Deambula	77,5%	12,5%	10,0%	0,004
	Silla de ruedas	38,5%	23,1%	38,5%	
PEG	NO	64,4%	18,6%	16,9%	0,04
	SÍ	42,9%	0%	57,1%	

A modo de resumen de situación funcional y trastornos del ánimo:

- La pérdida de comunicación oral efectiva y la necesidad de VMNI influye en el nivel de ansiedad del paciente.
- La pérdida de deambulación efectiva influye en la presencia de depresión en el paciente.
- Ser portador de PEG incrementa la probabilidad de padecer ansiedad y depresión en los pacientes.
- No encontramos diferencias significativas de depresión entre los pacientes ventilados y los no ventilados.

VI.3. COMPARACIONES ESTADÍSTICAS DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS FRENTE A LA SOBRECARGA EN LOS CUIDADORES

VI.3.1. SITUACIÓN FUNCIONAL DEL PACIENTE y SOBRECARGA DEL CUIDADOR

Valoramos en un primer lugar si la situación funcional del paciente a nivel motor, tiene relación con la sobrecarga del cuidador; y para ello lo hacemos utilizando las dos formas en las que hemos valorado la situación funcional: con la escala ALSFRS_r y con las áreas funcionales: comunicación, alimentación, desplazamiento y respiración.

VI.3.1.1. ALSFRS_r y ZARIT

Aquellos pacientes con mayor afectación funcional (ALSFRS_r con puntuaciones más bajas), condicionan mayor sobrecarga (Zarit más alto) en sus cuidadores ($r = -0,415$; $p = 0,01$).

VI.3.1.2. SITUACIÓN FUNCIONAL AGRUPADA EN 4 ÍTEMS y ZARIT

El hecho de haber perdido la deambulación eficaz correlaciona con mayor sobrecarga en los cuidadores. Los cuidadores de pacientes que precisan silla de ruedas para su desplazamiento están más sobrecargados que aquellos cuidadores de pacientes que deambulan (Tabla 51).

No hemos encontrado diferencias significativas en la sobrecarga de cuidadores de pacientes con comunicación verbal o alternativa, portadores o no de PEG o que precisen o no VMNI.

Tabla 51: Relación entre áreas de valoración funcional y sobrecarga del cuidador.

		ZARIT	P
Comunicación*	Verbal	46,45 (42,54 – 50,37)	0,190
	Alternativa	54 (38,24 – 69,76)	
Desplazamiento*	Deambula	43,16 (39,55 – 46,77)	0,014
	Silla de ruedas	53,46 (46,08 – 60,84)	
VMNI	NO	45 (34,5 – 51,75)	0,063
	SÍ	51 (39 – 64)	
PEG*	NO	45,67 (42,4 – 49,13)	0,118
	SÍ	64 (39,10 – 88,90)	

Datos expresados en mediana y rango intercuartílico (P25-P75)

*Datos expresados en media e intervalo de confianza al 95%

VI.3.2. DETERIORO COGNITIVO EN EL PACIENTE y SOBRECARGA DEL CUIDADOR

Valoramos si el deterioro cognitivo o los trastornos de conducta del paciente tienen relación con la sobrecarga del cuidador. Para ello, estudiamos tanto la puntuación global del ECAS como los distintos subapartados de valoración cognitiva o conductual y su relación con el Zarit.

VI.3.2.1. ECAS (global) y ZARIT

Observamos una relación negativa entre las dos escalas ($r=-0,333$; $p= 0,01$).

La relación es negativa, de modo que al disminuir una de las escalas, se incrementa la otra y viceversa. Puntuaciones más bajas en el ECAS (significando mayor deterioro cognitivo) correlacionan con puntuaciones más elevadas en Zarit (mayor sobrecarga en los cuidadores).

VI.3.2.2. ECAS (cognitivo) y ZARIT

Están más sobrecargadas aquellas personas cuidadoras de pacientes con alteración en el lenguaje y/o en la fluidez verbal (Tabla 52).

No hemos encontrado relación significativa entre la alteración de la memoria, la disfunción ejecutiva o la alteración visuoespacial y la sobrecarga del cuidador.

Tabla 52: Relación entre las áreas de valoración cognitiva y la sobrecarga del cuidador.

ECAS		ZARIT	P valor
Memoria	Alterada	44 (36-51,50)	0,256
	Normal	50 (36 – 61)	
Lenguaje	Alterado	48 (38- 57)	0,022
	Normal	41 (30,50- 48,50)	
Alteración en la fluidez verbal	Sí	49 (40- 57)	0,003
	NO	38 (30- 48,5)	
Disfunción ejecutiva	Sí	47 (37,25- 56,75)	0,073
	NO	42,50 (31,25- 48,75)	
Alteración visuoespacial	Sí	49 (40-71)	0,137
	NO	43,50 (36- 53,50)	

Datos expresados en mediana y rango intercuartílico (P25-P75)

VI.3.2.3. ECAS (conducta) y ZARIT

Observamos diferencia con significación estadística en la sobrecarga de los cuidadores de aquellos pacientes que presentan trastornos de conducta como desinhibición, apatía, pérdida de empatía o conductas repetitivas o rituales. No hemos obtenido diferencias en la sobrecarga de los cuidadores de pacientes con o sin hiperoralidad (Tabla 53).

Tabla 53: Relación entre trastornos de conducta y sobrecarga del cuidador.

ECAS		ZARIT	P valor
Desinhibición	SÍ	61 (50- 74)	<0,001
	NO	43 (36-51,75)	
Apatía*	SÍ	*56,04 (48,23- 63,86)	0,001
	NO	*42,45 (39,09- 45,81)	
Pérdida de empatía	SÍ	51 (40- 64)	0,011
	NO	43 (33,50- 52)	
Conductas repetitivas, rituales...	SÍ	55 (49,50- 73,50)	0,009
	NO	43 (36- 52)	
Hiperoralidad	SÍ	48 (36- 55)	0,340
	NO	38,50 (36,75- 42,25)	

Datos expresados en mediana y rango intercuartílico (P25-P75)

*Datos expresados en media e intervalo de confianza al 95%

VI.3.2.4. DEMENCIA FRONTOTEMPORAL y ZARIT

Los cuidadores de pacientes con demencia frontotemporal se encuentran más sobrecargados que los cuidadores de los pacientes sin DFT (Tabla 54).

Tabla 54: Relación entre DFT y sobrecarga en el cuidador.

		ZARIT	P
DFTvc	SÍ	65 (38- 84)	0,024
	NO	45 (36- 52)	

VI.3.2.5. DETERIORO COGNITIVO O CONDUCTUAL SIN

CRITERIOS DE DFT y ZARIT

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la sobrecarga que presentan las personas cuidadoras de pacientes con deterioro cognitivo o conductual sin criterios de demencia frontotemporal y las cuidadoras de pacientes sin esta condición.

VI.3.2.6. RIESGO DE SOBRECARGA POR EL DETERIORO

COGNITIVO

Para valorar si alguno de los factores se relaciona con mayor fuerza con la sobrecarga del cuidador, se dicotomizó la variable Zarit en <46 = No sobrecarga y ≥ 46 = Sobrecarga.

Utilizamos 46 por ser la mediana en nuestra muestra.

Se realizó un nuevo estudio univariante con esta variable y se estableció que $P < 0,2$ del nuevo cruce univariante con la variable Zarit dicotómica, sería candidato a entrar en el multivariante. Esta condición se cumplió en el caso de: alteración del lenguaje, de la fluidez verbal, desinhibición, apatía, pérdida de empatía y conductas repetitivas o rituales (Tabla 55).

Tabla 55: Variables seleccionadas para el estudio multivariante de relación del deterioro conductual con la sobrecarga del cuidador.

	UNIVARIANTE		MULTIVARIANTE
	OR CRUDO (IC 95%)	p-valor*	OR AJUSTADO (IC 95%)
Lenguaje alterado	2,32 (0,72- 7,41)	0,157	1,26 (0,66- 5,99)
Alt. Fluidez verbal	2,88 (0,95- 8,71)	0,062	1,78 (0,43- 7,37)
Desinhibición	12,61 (1,50- 105,81)	0,02	13,57
Apatía	3,09 (1,04- 9,17)	0,042	0,57 (0,10- 3,18)
Pérdida de empatía	2,42 (0,812-7,21)	0,112	2,48 (0,52- 11,85)
Conductas repetitivas, rituales.	9,280 (1,08- 79,39)	0,042	16,79 (1,48- 190,42)

Tras el análisis multivariante obtenemos que los factores que más predicen la sobrecarga del cuidador son la presencia de desinhibición y la aparición de conductas repetitivas, rituales (Tabla 56)

Tabla 56: Trastornos de conducta que incrementan el riesgo de sobrecarga en el cuidador/a

	UNIVARIANTE		MULTIVARIANTE	
	ORc (IC 95%)	p	ORaj (IC 95%)	p
Desinhibición	12,61 (1,50- 105,81)	0,02	13,57 (1,57-117,06)	0,018
Perseveraciones, rituales...	9,280 (1,08- 79,39)	0,042	10,18 (1,14-90,98)	0,038

ORc: Odds ratio cruda, ORaj: Odds ratio ajustada. IC 95%: intervalo de confianza al 95%

Especificidad=93.3%, Sensibilidad=48.5%, Capacidad predictiva CP=69.8%

El coeficiente estimado para desinhibición (2.61) indica q la sobrecarga aumenta cuando aumenta la desinhibición.

La odds de sobrecarga con desinhibición es 13.6 veces la odds de sobrecarga sin desinhibición. La odds de sobrecarga cuando existen perseveraciones, rituales... es 10,2 veces la odds de sobrecarga sin esta condición.

VI.3.3. TRASTORNOS DEL ÁNIMO DEL PACIENTE y SOBRECARGA DEL CUIDADOR

Valoramos si los trastornos del ánimo en el paciente tienen relación con la aparición de sobrecarga en el cuidador/a.

VI.3.3.1. ANSIEDAD y ZARIT

No observamos relación entre la ansiedad del paciente y la sobrecarga del cuidador ni al estudiar la puntuación global ni al valorarla por tramos.

VI.3.3.2. DEPRESIÓN y ZARIT

Los pacientes con depresión condicionan mayor sobrecarga en los cuidadores ($r= 0,283$ $p=0,024$). Esta diferencia no se observa al valorar la depresión por tramos.

VI.3.4 ACTIVIDAD SEXUAL y SOBRECARGA DEL CUIDADOR

No observamos diferencias con significación estadística en la sobrecarga de los cuidadores en función de si los pacientes eran sexualmente activos en el último mes o no.

VI.3.5. OTROS ASPECTOS QUE PUEDEN INFLUIR EN LA SOBRECARGA DEL CUIDADOR: Nivel de estudios del paciente y ZARIT

Valoramos si otros aspectos como el nivel de estudios del paciente podía influir en la sobrecarga de los cuidadores, y observamos que los cuidadores de pacientes con mayor nivel de estudios, presentan menos sobrecarga que los cuidadores de pacientes con menos nivel educativo. (Tabla 57)

Tabla 57: Relación entre el nivel de estudios del paciente y la sobrecarga del cuidador.

Nivel de estudios	ZARIT
Básico sin finalizar	53,30 (39,21- 67,39)
Básicos/primaria	54,37 (46,59- 62,15)
Secundaria	43,30 (38,96-47,65)
Superiores	38,64 (31,02-46,26)

Datos expresados en media e intervalo de confianza al 95%

Test de ANOVA muestra una diferencia significativa entre las medias de los grupos ($p=0,009$).

En el análisis post hoc vemos que esta diferencia es entre los pacientes con estudios básicos y los que tienen estudios superiores ($p=0,042$). De manera que los cuidadores de los pacientes con nivel de estudios superiores están menos sobrecargados que aquellos cuidadores de pacientes con estudios básicos.

Quisimos valorar si esto realmente era así, o existía algún factor que estuviera haciendo de confusor, por lo que estudiamos la distribución del ALSFRS_r en los grupos de nivel de estudios y obtuvimos que la distribución de ALSFRS_r no era la misma entre los distintos grupos ($p=0,001$) (figura 9)

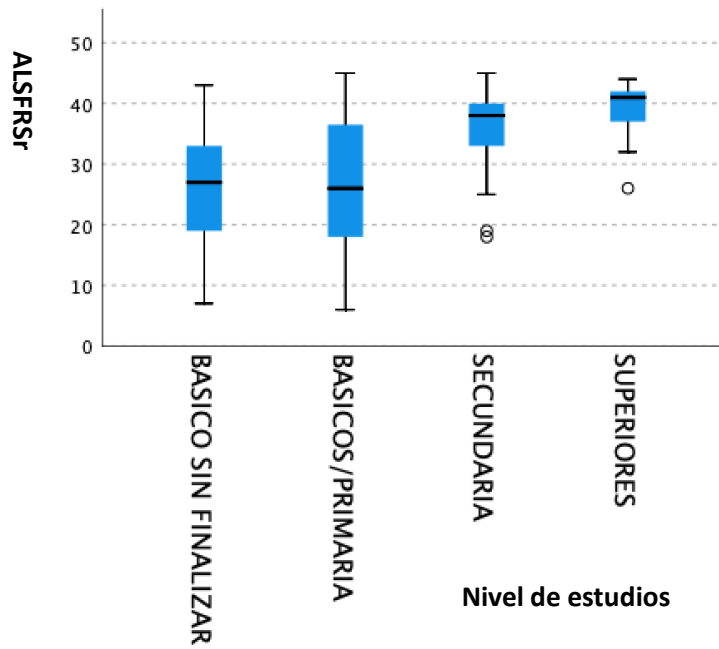


Figura 9: ALSFRSr en función del nivel de estudios.

Al comparar la ALSFRSr por parejas entre los grupos de nivel de estudios, observamos diferencias en la distribución (Figura 10)

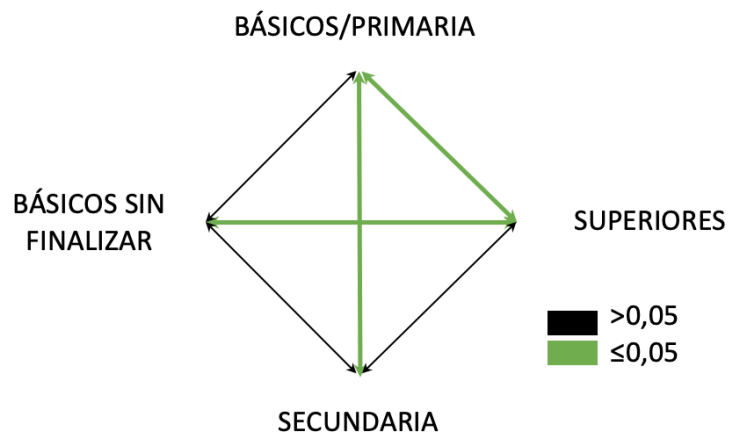


Figura 10: Comparación del ALSFRSr por parejas de nivel de estudios.

Al estudiar la sobrecarga del cuidador teniendo en cuenta estos dos factores, la significación estadística se obtiene con la escala ALSFRS_r y no con el nivel de estudios. El resultado previo era consecuencia de que, de forma aleatoria, en nuestra muestra, la distribución del ALSFRS_r no es homogénea entre los grupos de nivel de estudios y hay más pacientes con puntuaciones más altas entre los grupos de estudios superiores y secundaria. Por tanto, no podemos concluir que el nivel de estudios del paciente tenga relación con la sobrecarga en los cuidadores.

VII. DISCUSIÓN

El primer paso para encontrar soluciones a cualquier problema, es el conocimiento exhaustivo del mismo. Con este trabajo se pretende la descripción pormenorizada de aspectos afectados en las enfermedades de neurona motora que, al paliarlos, incidan en la mejora del día a día de los pacientes.

Nos hemos detenido a valorar también a los cuidadores porque esta enfermedad puede entenderse casi como un sistema en el que el paciente es el que la padece, pero el entorno y sobre todo el cuidador principal, también la sufre. En ocasiones los cuidadores pasan a ser “enfermos secundarios”, por lo que prestar atención a esta parte del sistema para reducir la sobrecarga del cuidador, también repercutirá en el paciente. En una enfermedad como la ELA para la que no disponemos de cura aún, cualquier intervención que incida en la mejora de cualquier área y suponga paliar alguno de los aspectos que dificultan el día a día, es importante.

Nuestra muestra está compuesta por 43 hombres y 27 mujeres reflejando una proporción de varones algo superior a la descrita en la revisión de 2020 de Masrori⁵⁸ que definen una ratio hombre/mujer de 1,2 a 1,5. Este hecho no podemos determinar si es resultado de una mayor afectación de varones en nuestra población o, más probablemente, es debido a sesgo de selección. No podemos descartar que haya habido más mujeres que no hayan deseado participar en el estudio, o que su situación funcional dificultara la inclusión en el mismo.

VII.1. DETERIORO COGNITIVO, CONDUCTA y SITUACIÓN FUNCIONAL

En nuestra muestra, un 10% de los pacientes cumplen criterios de DFTvc y un 54,4% presentan alteraciones cognitivas o conductuales sin cumplir criterios de DFT. Estos datos son similares a los descritos en estudios centrados en poblaciones de orígenes geográficos diferentes como el de Hardiman⁵⁰ 2017 que describía un 13% de DFT y un 50% de deterioro cognitivo o conductual sin criterios de DFT o el de Masrori⁵⁸ 2020 que cifra la DFT entre el 10-15%.

En nuestro estudio, hemos demostrado una de las hipótesis que planteábamos, estableciendo que existe una relación entre el deterioro cognitivo y la situación funcional motora en pacientes con ENM (figura.6.). Pacientes con peor estado funcional presentan también más deterioro cognitivo. Observamos también, que los pacientes con deterioro cognitivo o conductual sin criterios de DTF presentan peor estado funcional valorado con la escala ALSFRS_r. Este hallazgo se mantiene al relacionar la escala ALSFRS_r con cada uno de los subapartados de valoración cognitiva del ECAS (lenguaje, fluidez verbal, función ejecutiva, visuoespacial y memoria), de manera que observamos que, al empeorar la situación funcional, lo hacen también cada una de las áreas de valoración cognitiva. Si revisamos estudios muy anteriores encontramos algunos que no han mostrado correlación entre el deterioro cognitivo y la situación funcional motora⁹⁷, aunque estos estudios no aplican escalas de valoración cognitiva específicas para la ELA como es el ECAS. No obstante, nuestros resultados sí están en la línea de estudios más recientes¹⁶⁸, en los que sí observan esta misma relación entre situación cognitiva y motora.

Sin embargo, no encontramos asociación entre deterioro cognitivo y situación funcional motora cuando analizamos el grupo de pacientes con diagnóstico de DFT frente al grupo de pacientes sin DFT. Este resultado puede resultar a priori discordante con el resto de resultados en este sentido. Valoramos si el motivo pudiera ser que los pacientes con DFT presentaran menor tiempo de evolución, pero no obtuvimos diferencias entre el tiempo de evolución de los pacientes con DFT y aquellos con deterioro cognitivo o conductual sin criterios de DFT. El hecho de no obtener en nuestra muestra una correlación de DFT con la situación funcional motora probablemente sea debido a que este tipo de pacientes constituya un subgrupo de evolución diferenciada con una evolución clínica más heterogénea. Analizando nuestros datos, los pacientes con DFT muestran patrones clínicos muy diferentes, algunos con afectación predominante a nivel cognitivo sin que se altere apenas la función motora y otros con afectación de ambas esferas. Los valores de ALSFRS en los pacientes con DFT, varían entre 12/48 y 40/48 y encontramos pacientes con puntuaciones de ALSFRS_r similares con tiempos muy diversos de evolución, mientras que aquellos con deterioro cognitivo o conductual sin criterios de DFT sí que muestran patrones clínicos más homogéneos,

con progresión cognitiva y motora en paralelo. Este hecho de identidad de evolución diferenciada lo apoyan algunos estudios de neuroimagen^{169,170} que observan patrones de afectación distintos en las distintas formas clínicas, con similitudes a los patrones de DFTvc en las ELA-DFT, donde la afectación cortical es más difusa y se aprecia reducción de la conectividad funcional con áreas frontales y parietales, frente a los pacientes con ELA sin DFT que presentan el daño estructural más focalizado en áreas motoras y reducción de conexiones frontotemporales. Sin embargo, no podemos descartar que la ausencia de relación entre la situación funcional motora y el deterioro cognitivo o conductual en los pacientes con DFT de nuestra muestra esté condicionado por el pequeño tamaño muestral ya que hay estudios como el de Devenney 2021¹⁷¹ que en el subgrupo de 37 pacientes con ELA-DFT al igual que en el resto de categorías diagnósticas, sí observan relación con la ALSFRS_r. Por tanto, queda la puerta abierta a estudios con mayor tamaño muestral que puedan avalar o refutar esta hipótesis.

Estudios previos longitudinales realizados para valorar la evolución del deterioro cognitivo, muestran resultados heterogéneos. La mayoría no han logrado demostrar la progresión^{97,98} si bien, las baterías de estudio neuropsicológico no eran las adaptadas a la ELA sino un compendio de múltiples test neuropsicológicos generales. Además, en alguno de estos estudios⁹⁷, la merma de la muestra pasaba de 52 pacientes al inicio a 19 al final, por lo que los resultados son difícilmente valorables. En otros casos solo se apreciaba esta progresión en los pacientes en los que el deterioro estaba presente en la primera valoración, mientras que en los que no estaba presente, no aparecía con el tiempo^{87,89}. El estudio de Poletti¹⁶¹ de 2018 en el que utilizan el ECAS para el estudio neuropsicológico, pone de manifiesto varias cosas: por una parte, lo complicado de realizar estudios longitudinales en pacientes con una enfermedad fatal tan rápidamente progresiva como las ENM, ya que de 168 pacientes que fueron evaluados en la primera visita, pasaron en las visitas sucesivas a 48, 18 y sólo 5 en la última visita a los 24 meses; por otra parte, en el seguimiento, no sólo no encontraron deterioro a lo largo del tiempo sino que, a los 12 meses, detectaron mejoría en la evaluación del deterioro cognitivo a expensas de los dominios no específicos de ELA (sobre todo memoria). Los autores atribuyen este dato a un efecto aprendizaje y aconsejan utilizar versiones distintas de las escalas en las sucesivas revisiones. A pesar de que nuestro estudio no es longitudinal

y no disponemos de datos de progresión, los resultados demuestran que el deterioro cognitivo y motor evolucionan de forma paralela, tal y como han apuntado otros estudios transversales en los que los pacientes en fases más avanzadas de la enfermedad a nivel motor, lo estaban también a nivel cognitivo o conductual^{168,171,172}.

Como ya hemos mencionado, al analizar cada uno de los subapartados de valoración cognitiva del ECAS, todos ellos progresan al empeoramiento al hacerlo la situación funcional. No sólo en fluencia, lenguaje y función ejecutiva que son las áreas consideradas específicas de ELA, sino también en áreas consideradas no específicas de ELA como memoria y visuoespacial. El estudio de la memoria fue durante un tiempo ignorado en la ELA y la alteración a este nivel atribuida a la disfunción ejecutiva⁸⁷. Sin embargo, hay estudios^{172,173} que identifican un patrón característico y diferenciado de alteración de la memoria, y apuntan a que la afectación de la memoria pueda formar parte de la clínica sobre todo en estadios avanzados de la enfermedad y otros que, basándose en la reducción de volumen hallada en el hipocampo, han demostrado también afectación de la memoria per sé^{4,87,173}. Sea cual sea la causa, nuestros resultados demuestran y corroboran la alteración de áreas cognitivas consideradas no específicas de ELA. Por tanto, nuestro estudio apoya que aspectos como la memoria deben ser valorados y tratados mediante intervenciones específicas en pacientes con ELA. En el abordaje del paciente es fundamental además la información ofrecida al cuidador respecto a la asociación de deterioro cognitivo, ya que ayudará a la mejor comprensión y tolerancia, así como a la reducción de frustraciones en la convivencia.

Al valorar el deterioro cognitivo (ECAS) en relación a áreas funcionales concretas, encontramos una asociación significativa con la necesidad de VMNI. De modo que aquellos pacientes que precisan VMNI presentan un mayor deterioro cognitivo (puntuán más bajo en la escala ECAS) que aquellos que no utilizan VMNI. La misma significación se obtiene al dividir el ECAS en subapartados con la alteración del lenguaje, la fluidez verbal, la disfunción ejecutiva y la alteración visuoespacial. Este hallazgo ya ha sido descrito en otros estudios^{4,174} y postulan que este hecho puede que no sea debido a la progresión de la enfermedad en paralelo en distintas áreas, sino que la afectación respiratoria pueda tener implicación en el desarrollo o empeoramiento del deterioro cognitivo, y el hecho de corregir el trastorno respiratorio con la VMNI puede mejorar

áreas, sobre todo las no específicas de ELA como la memoria¹⁷². Nuestro estudio apoya que, aunque varias causas incidan en el deterioro cognitivo, y pueda mejorar parcialmente con la correcta ventilación del paciente, el deterioro cognitivo existe como una manifestación clínica más en las ENM y evoluciona junto con el resto de sintomatología. La afectación es predominante en áreas frontales y por ello ha sido más evidente la sintomatología en áreas como la función ejecutiva o el lenguaje, pero creemos importante no obviar el estudio del resto de áreas que también pueden verse comprometidas conforme avanza la enfermedad.

En nuestro trabajo también observamos mayor deterioro cognitivo en los pacientes que precisaban silla de ruedas respecto a los pacientes ambulantes, resultado que podría explicarse por la asociación encontrada entre mayor deterioro cognitivo y peor estado funcional motor. Sin embargo, con otros aspectos que también están presentes en fases más avanzadas como son la colocación de PEG o la pérdida de comunicación verbal y uso de dispositivos de comunicación alternativa, no obtuvimos asociación en relación al deterioro cognitivo. Estos resultados ponen de manifiesto en nuestro estudio mayor presencia de deterioro cognitivo en relación a la afectación motora espinal en comparación con la bulbar. Otros estudios con tamaños muestrales superiores encuentran mayor presencia de deterioro cognitivo en pacientes con sintomatología bulbar^{168,175,176}, por lo que abrimos la puerta a estudios más amplios en nuestro medio que recluten a un número superior de pacientes portadores de PEG y con sistemas de comunicación alternativa para establecer de forma más precisa si existen diferencias en este aspecto debidas al entorno u otros factores en nuestra población que justifiquen la diferencia respecto a otras poblaciones.

En cuanto a los trastornos de conducta, en nuestra muestra, encontramos relación con la escala ALSFRS_r en el sentido de que, pacientes con peor estado funcional presentan con más frecuencia apatía o presencia de conductas repetitivas o rituales. Esta mayor presencia de trastornos de conducta en estadios más avanzados de la enfermedad coincide con bibliografía previamente descrita^{87,161,172}. La apatía es el trastorno de conducta que se presenta con más frecuencia en nuestra muestra, y la encontramos presente con más frecuencia en los pacientes con necesidad de VMNI. No hemos encontrado diferencias en la frecuencia de aparición del resto de trastornos de

conducta en relación con la necesidad o no de VMNI. Por tanto, nuestro estudio corrobora el hecho de que los trastornos de conducta son una manifestación más de la enfermedad, que se presentan conforme progresa la enfermedad y el más frecuente es la apatía. Es importante prestar atención y detectar esta sintomatología que puede confundirse o darse en concomitancia con sintomatología depresiva. El manejo y tratamiento de apatía y depresión es diferente, y hacer un abordaje específico de cada aspecto de forma correcta influirá en la calidad de vida del paciente y el entorno. Llama la atención que, a pesar de que la apatía es reiteradamente el trastorno de conducta que se presenta con mayor frecuencia, no está contemplado su abordaje en las guías de práctica clínica¹³²⁻¹³⁴. Creemos que debe ser prioritario la inclusión en las guías, no sólo a nivel diagnóstico con herramientas adecuadas y adaptadas a las ENM como la escala específica de apatía en ELA que ha sido valorada en español en 2020¹⁰⁹ (no estaba validada cuando se diseñó nuestro estudio), sino terapéutico. Para ello es necesario el ensayo previo de medidas farmacológicas (modafinilo, rotigotina, rivastigmina...) o no farmacológicas (psicoterapia, ejercicio físico, mindfulness..), que puedan avalar su uso en pacientes con ENM, como se ha hecho en otras enfermedades neurológicas como el Parkinson, el Alzheimer o el ictus^{177,178}.

VII.2. TRASTORNOS DEL ÁNIMO

Hemos valorado en nuestra muestra la presencia de ansiedad y/o depresión en los pacientes con ENM.

En nuestro estudio, el 48'5% de los pacientes presenta ansiedad en grado variable, similar a la frecuencia descrita en otras series¹⁷⁹. En cuanto a la relación entre la afectación motora y la presencia de ansiedad, la revisión de 2016 de Carvalho¹⁸⁰, tras hacer hincapié en la escasez de estudios que valoraban este tipo de sintomatología relativa al ánimo, observó un ligero incremento de la misma en los pacientes, aunque no encontró relación con la situación funcional ni otros parámetros que evaluaban. Son muy escasos también los estudios posteriores tratando de analizar este aspecto clínico y los que encontramos son muy heterogéneos en su diseño, por lo que los resultados no son comparables. En un estudio realizado en pacientes en estadios avanzados de la

enfermedad (>36 meses traqueostomizados), evidencian niveles elevados de ansiedad¹¹¹. Por otro lado, otros estudios que incluyen pacientes en diferentes fases^{161,172}, no evidenciaron tasas elevadas de ansiedad ni cambios o relación con respecto al estadio motor o tiempo de evolución. Nuestro estudio, que no selecciona según el estadio funcional e incluye una amplia muestra de pacientes en fases evolutivas variadas, sí objetiva mayor presencia de ansiedad en los pacientes con mayor deterioro funcional motor. Al categorizar la ansiedad en normal/leve/grave, encontramos diferencia significativa entre los pacientes con ansiedad leve frente a los que presentan ansiedad grave, mostrando que los pacientes con ansiedad grave presentan mayor grado de deterioro funcional.

Al analizar diferentes áreas de la funcionalidad motora, observamos que los pacientes que precisan VMNI o PEG presentan ansiedad con más frecuencia que los que no las precisan (Figura 11). Además, detectamos más pacientes con puntuaciones en la subescala de ansiedad en rango grave entre los pacientes que utilizan sistemas de comunicación alternativa. Wang¹⁷⁹ en su estudio, relaciona la pérdida de apetito y, consecuentemente de peso, con ansiedad. Según este estudio y nuestros datos que muestran que el riesgo de presentar ansiedad se incrementa conforme avanza la enfermedad a nivel motor, prestar atención e intentar mejorar la ansiedad, puede tener efectos beneficiosos no sólo a nivel emocional, si no influir también de forma colateral en el control ponderal, que es un aspecto básico en el manejo de la ELA.

La depresión ha recibido más atención que la ansiedad, aunque los múltiples trabajos, debido a la metodología variada, no siempre permiten la comparación de resultados y arrojan conclusiones dispares. Algunos¹⁶¹ describen mayor tasa de depresión entre los pacientes con ELA que los controles, pero no estudian la relación con el estadio motor. Hay estudios que sí valoran la relación entre la depresión y la situación funcional^{110,172,181} aunque aplican diferentes métodos para valorar tanto la depresión, ya que algunos utilizan la escala HAD y otro el PHQ9 (*patients health questionnaire 9*) como el estadio motor, aplicando la ALSFRSr o la escala de King. Todos observan que, pacientes con mayor deterioro funcional presentan tasas más elevadas de depresión. Sin embargo, los estudios longitudinales^{161,181} no evidencian progresión de la sintomatología depresiva a lo largo del tiempo.

Nuestro estudio también demuestra en nuestra población una relación entre la escala de valoración funcional ALSFRS_r y la subescala de depresión HADd. Los pacientes con peor estado funcional presentan con mayor frecuencia depresión. Por áreas de funcionalidad (Figura 11), ser portador de PEG o precisar de silla de ruedas para los desplazamientos son las áreas que se relacionan con mayor presencia de depresión en los pacientes.

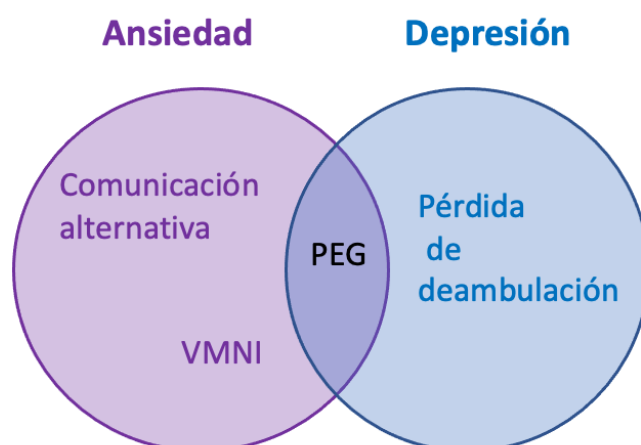


Figura 11. Relación entre las áreas de valoración funcional y los trastornos del ánimo.

En las guías de práctica clínica¹³²⁻¹³⁴ se nombra como buena práctica, el tratamiento de la ansiedad y la depresión, si bien, ninguna especifica un abordaje en concreto más allá del uso de antidepresivos y ansiolíticos como en la población general. Dadas las implicaciones de esta sintomatología, sería interesante hacer hincapié en la importancia del reconocimiento y manejo de los trastornos del ánimo, no solo a nivel farmacológico sino psicoterapéutico, e incidir en el riesgo incrementado de la aparición de esta sintomatología junto con la progresión del deterioro motor y no de forma exclusiva en el momento inmediatamente posterior al diagnóstico que es cuando se contempla con mayor frecuencia.

Nuestro trabajo es de gran valor en el estudio de la asociación entre los trastornos del ánimo y la afectación de la cognición o la conducta, ya que a pesar de que tanto el deterioro cognitivo como los trastornos del ánimo están siendo ampliamente estudiados en los pacientes con ENM, la relación entre ambos aspectos no cuenta con

muchos estudios. Nuestros resultados demuestran una asociación entre deterioro cognitivo y ansiedad. Al analizar de forma independiente cada uno de los subapartados del ECAS, la alteración de la fluidez verbal y la disfunción ejecutiva (dentro de las áreas cognitivas) y la apatía (dentro de los trastornos de conducta) son los aspectos que más se asocian con la presencia de ansiedad.

En un estudio previo¹⁷², observaron relación entre la depresión y los trastornos de conducta, siendo en su caso la apatía, la desinhibición y la pérdida de empatía las áreas que mostraron mayor asociación con la presencia de depresión. Por otra parte, De Marchi y col¹¹⁴ en 2019 hacen un planteamiento distinto y relacionan la presencia de depresión en los 5 años previos al diagnóstico de ELA con el deterioro cognitivo posterior. Observan, por una parte, que los pacientes con ELA presentan tasas de depresión previo al diagnóstico superiores a la población general y, por otra, que el desarrollo de deterioro cognitivo posterior es mayor entre los pacientes que presentaban depresión previa. Plantean diferentes explicaciones: a) que la depresión pueda ser de aparición prodrómica en la ELA formando parte de los síntomas no motores, b) que pueda ser un reflejo de la disfunción cognitiva, o c) la alternativa menos probable, dada la aparición prodrómica, que se trate de una depresión reactiva al diagnóstico y deterioro funcional. En nuestro estudio sí observamos una relación entre la presencia de deterioro cognitivo y depresión. Detectamos mayor presencia de depresión en los pacientes que presentan alteración de la fluidez verbal o disfunción ejecutiva dentro de las áreas de valoración cognitiva, o apatía, pérdida de empatía o desinhibición como trastornos de conducta. A veces resulta difícil diferenciar algunos de estos aspectos de otros y determinar, por ejemplo, si la apatía forma parte de la sintomatología depresiva o como trastorno de conducta independiente. Por tanto, con los resultados obtenidos de nuestro estudio, y apoyados en la bibliografía previa, creemos que es muy recomendable prestar atención a toda esta sintomatología, sabiendo además que, cuando aparecen algunos síntomas como la depresión, hacen más probable la aparición de otros como los mencionados en la esfera cognitiva o conductual y viceversa.

Como dato a tener en cuenta en el diseño de estudios posteriores, la escala HAD, aunque está validada en español^{164,165} y es en general de elección para pacientes con

enfermedades físicas, quizás no es la más adecuada para pacientes con ENM ya que consta de algunas preguntas como: “A.4. Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajado/a” o “D.4. Me siento lento/a y torpe” que tienen un gran riesgo de estar artefactadas por la limitación motora de los pacientes. Además hay que señalar la gran variabilidad de los puntos de corte publicados¹⁶⁶, aunque en nuestro estudio hemos utilizado los puntos de corte originales [(normal (0-7), leve (8-10), grave (>10)]. Para siguientes estudios sería aconsejable plantear el diseño y validación de escalas de ansiedad y depresión que estén adaptadas para personas con ENM.

VII.3. OTROS SÍNTOMAS NO MOTORES

En la recogida de datos de otros síntomas no motores en nuestra muestra, la presencia de dolor es muy frecuente, siendo dolor de carácter nociceptivo en alrededor del 50% de los pacientes, mientras que en el 12% es de características neuropáticas. Múltiples estudios como los recogidos en el metaanálisis de 2021⁷⁷ muestran que el dolor como síntoma ocurre en alrededor del 60% de los pacientes con ELA. Queda claro, por tanto, que el concepto de la ELA como enfermedad indolora está obsoleto. Es importante no sólo el reconocimiento de la presencia de dolor, sino también la caracterización del tipo de dolor, ya que, el abordaje farmacológico es muy distinto. Además, el dolor nociceptivo, que es el que en un porcentaje mayor de pacientes presenta en nuestro estudio, se puede beneficiar de tratamiento fisioterápico evitando en estos casos el exceso de fármacos.

En cuanto a la disautonomía, la frecuencia de aparición de esta sintomatología en nuestra serie es muy baja. La frecuencia encontrada del 2,9% de pacientes con hipotensión ortostática se aleja mucho del 22% descrito en un estudio previo de 2021⁶⁹. Sin embargo, las metodologías de ambos estudios difieren, ya que el nuestro se centraba en identificar en la anamnesis si la posible disautonomía presentaba manifestaciones clínicas, a diferencia del estudio previo que incluía la realización de pruebas complementarias específicas. Por tanto, aunque los pacientes presenten alteraciones

en test diagnósticos de hipotensión postural, nuestros resultados apuntan que ésta no es clínicamente relevante.

La incontinencia urinaria (presente en un 15,7% de los casos) y la disfunción eréctil (presente en un 15,4% de los varones) sí son clínicamente relevantes. En cuanto a la incontinencia urinaria, aunque no nos parece desdeñable el porcentaje de pacientes que refieren alteración a este nivel, es inferior al 26,3% descrito en el estudio realizado en una población de pacientes del área de Valencia⁷², en el que también describen otras alteraciones del tracto urinario hasta en el 43,6% cuando se estudia de forma exhaustiva. Otros estudios también describen sintomatología del tracto urinario entre el 30% y el 40% de los pacientes con ENM aunque en concreto, la incontinencia urinaria la reportan en cifras tan dispares como el 5.5%¹⁸² o el 33%⁷¹ de los pacientes. Estas diferencias pueden tener relación con la metodología ya que los estudios que utilizan cuestionarios más completos y específicos documentan mayor presencia de incontinencia y otros síntomas. Por tanto, creemos necesaria la creación de un cuestionario de sintomatología urinaria adaptado y validado en ENM con el que poder valorar y seguir de forma estandarizada a los pacientes para disponer de datos fiables en esta patología. En relación a la disfunción eréctil, nuestros datos apoyan que es un problema clínico relevante sobre el que debe interrogarse en esta enfermedad, y tratar de solucionar. La disfunción eréctil puede tener un componente multifactorial y su estudio exige abordar diferentes aspectos. Para valorar de forma correcta la presencia y etiología de este síntoma, serán necesarios estudios posteriores que incluyan pruebas funcionales que puedan confirmar un origen orgánico y disautonómico si lo hay, interrogar acerca de las posibles causas como efectos secundarios de fármacos de uso frecuente en estos pacientes (como por ejemplo la amitriptilina) o indagar sobre motivos psicológicos. De este modo, se podrá orientar la intervención o tratamiento del modo más adecuado.

La bibliografía disponible^{67,69-72} impulsa a continuar en el estudio de la sintomatología disautonómica en las ENM e incentiva a la incorporación de otros especialistas (urólogos, cardiólogos...) a los equipos multidisciplinares ya que síntomas acompañantes en diferentes órganos y sistemas, son muy importantes y condicionan el manejo de la enfermedad en estos pacientes.

VII.4. SEXUALIDAD EN PACIENTES CON ENM

Decidimos valorar la sexualidad en los pacientes con ENM ya que se considera como elemento importante en la valoración de la calidad de vida¹⁸³. El primer hándicap que hemos encontrado al estudiar la sexualidad en los pacientes con ENM es la escasa bibliografía existente al respecto. Se añade la diferente metodología en los distintos estudios que complica las comparaciones, ya que algunos son recopilaciones de entrevistas no estructuradas^{158,184}, otros utilizan encuestas o escalas creadas para el estudio en cuestión^{111,142,183} y en otros, la referencia a la sexualidad es recogida a partir de comentarios de pacientes o cuidadores^{139,149}. Sólo un estudio¹⁸⁵ utiliza cuestionarios de sexualidad validados para hombres y mujeres y establecen correlaciones con parámetros clínicos como en nuestro estudio, pero a diferencia del nuestro, la muestra no parece representativa por ser muy limitada, ya que sólo incluyen a nueve pacientes con ELA entre el total de la muestra que abarca varias patologías neurológicas. Por otra parte, el tamaño muestral de la mayoría de los estudios es muy limitado, consistiendo, muchos de ellos, en la descripción de casos aislados. El tamaño muestral más amplio es el del estudio de Marsden¹⁸⁴ con 138 pacientes pero cuya metodología de entrevista no estructurada, limita sus conclusiones e impide comparaciones con nuestro estudio. En nuestro trabajo hemos utilizado un cuestionario de sexualidad validado en español para las mujeres y una adaptación de éste creada al hoc para los hombres intentando dar relevancia así a la perspectiva de género.

Nuestra experiencia ha sido que la participación en el cuestionario de sexualidad fue muy elevada, ya que el 94.3% de los pacientes respondieron las preguntas. De 70 pacientes, 66 contestaron al cuestionario de sexualidad. Los 4 que no lo hicieron, fue por su situación clínica funcional evolucionada que no permitió completar la entrevista, no porque se negaran a tratar el tema de la sexualidad. En esta misma línea, otros estudios muestran que la sexualidad es un tema importante para la mayoría de pacientes con ENM, incluso en fases avanzadas de la enfermedad^{149,184}. Trabajos como el de Wasner et al¹⁴² en población germana, tienen una tasa de respuesta solo del 68%,

y las razones principales que dieron pacientes o cuidadores para no participar fueron: “asunto que no es importante” o “asunto inconveniente”. La educación y los aspectos culturales influyen a la hora de tratar el tema de la sexualidad que tradicionalmente es un tema que ni médicos ni pacientes incluyen en la entrevista médica de forma sistemática. Así queda reflejado en el estudio realizado sobre este tema, en el que se incluye a médicos del área sanitaria de Nueva York¹⁸³ 2017, en el que casi la mitad de los médicos se reconoce incómodo al tener que tratar la sexualidad con los pacientes. Si comparamos con la encuesta más reciente sobre sexualidad en población general realizada por el Instituto Nacional de Estadística en España en 2003¹⁸⁶ (www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INEPublicacion_C&cid=1259924965002&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout¶m1=PYSDetalleGratis) (www.ine.es) que tenía por objeto la población entre 18 y 49 años, con 10980 entrevistas realizadas, la tasa de negativa a responder fue de un 30,3% que es similar a la del estudio alemán. Los aspectos culturales son evidentemente importantes en el tratamiento de la sexualidad, incluso desde un punto de vista médico, pero otros factores deben analizarse. Quizás nuestra alta tasa de participación sea debida a que la entrevista se plantea en el contexto de un estudio más amplio, con la sexualidad como un aspecto más a valorar junto con las otras escalas, y desde la confianza establecida con su neurólogo/a de referencia. Esto debería ser tenido en cuenta al ahora de diseñar las entrevistas en estudios futuros que aborden la sexualidad en pacientes con ENM.

La disfunción sexual se entiende como la alteración en cualquiera de las fases de la actividad sexual: deseo, excitación, orgasmo o presencia de dolor. En el estudio de Nasimbera et al¹⁸⁵ en el que tratan la sexualidad en distintas enfermedades neurológicas en población argentina, incluyen nueve pacientes con ELA de los cuales cinco (55,6%) presentan disfunción sexual severa, dos (22,2%) con disfunción moderada y otros dos sin disfunción. Atribuyen la disfunción sexual en sus pacientes a la discapacidad motora, la alteración ventilatoria y la depresión. Sin embargo, en nuestro estudio con una muestra más de tres veces superior, la presencia de disfunción sexual es mucho menor (solo un 1,4% con trastorno grave, 6,7% con disfunción leve y el 63,3% sin disfunción). La satisfacción sexual en nuestro estudio muestra que, el 90% de los pacientes se encuentran satisfechos con su actividad sexual. En la distribución por sexos, en nuestra

muestra, el 100% de los varones se sienten satisfechos frente al 72,7% de las mujeres, porcentajes bastante superiores al 40% de las mujeres o el 60% de los hombres que refleja el estudio de Nasimbera¹⁸⁵, aunque este dato no es comparable ya que no está desglosado por patologías y dicho estudio incluye varias enfermedades neurológicas (ELA, Parkinson, Esclerosis Múltiple y secuelas de ictus). Por el contrario, la cifra de satisfacción sexual en los pacientes de nuestra muestra, se asemeja a la descrita en dicho estudio para los controles sanos (alrededor del 80% en mujeres y por encima del 90% en hombres). En nuestro estudio, la satisfacción con la actividad sexual y la sexualidad sólo está recogida en los pacientes sexualmente activos debido a la primera pregunta llave del cuestionario. Nuestros resultados reflejan una satisfacción con la actividad sexual en los pacientes con ELA similar a los valores descritos en la población sana argentina¹⁸⁵, y superior a la publicada en un estudio en población general alemana en 2020¹⁸⁷ que incluye 4955 individuos y que cifra la satisfacción sexual en el 61,3% de los hombres y el 66,3% de las mujeres reduciéndose dichos porcentajes al 45% en las personas con discapacidad o enfermedades crónicas. Otro estudio realizado en Chile, 2015¹⁸⁸ en población general, refleja una alta satisfacción sexual en una muestra de 767 personas, aunque los datos no son comparables con el nuestro por la diferente metodología (valora la satisfacción sexual en una escala del 1-10, y obtiene una media algo por encima del 7). Y en un estudio de 2015¹⁸⁹ realizado en Sal Diego (USA), de las 606 personas mayores de 50 años incluidas, se mostraban satisfechas el 41% de los varones y el 36% de las mujeres. Probablemente, la localización geográfica y cultural influya en la percepción de la sexualidad y por eso nuestra muestra se asemeja más a los datos obtenidos de poblaciones latinas.

Hay estudios como el de Marconi¹¹¹ que valora la sexualidad en pacientes con ELA avanzada (más de 36 meses traqueostomizados), y comenta que solo una minoría (sin especificar cantidad) se muestran satisfechos con su vida sexual. Un dato llamativo de este estudio es que, a pesar de que la mayoría de los pacientes no eran sexualmente activos, 6 de los 10 se reconocían más interesados en el sexo que antes, pero no aportan datos de valoración cognitiva que pudiera poner en relación este dato con una afectación frontal. En nuestro estudio no contamos con ningún paciente

traqueostomizado por lo que desconocemos cómo se comportaría ese tipo de pacientes en nuestra muestra.

En el estudio de la sexualidad, quisimos valorar si la situación funcional a nivel motor influía en la sexualidad de los/as pacientes. No hemos encontrado diferencias significativas en la situación funcional (ALSFRS_r o áreas funcionales) entre los pacientes con ENM sexualmente activos. Tampoco entre los pacientes sexualmente activos y los que no lo son. La bibliografía en la que se relacione la sexualidad con la situación funcional de los pacientes es muy escasa. En un estudio¹⁹⁰ hacen referencia a la relación de pareja (sin especificar la sexualidad) en las personas con ELA tras el diagnóstico de la enfermedad, realizando la valoración funcional con la escala “*ALS Severity Scale*”; concluyen que la relación de pareja se ve influenciada por factores psico-sociales más que por factores relacionados con la clínica de la enfermedad. Este dato enlazaría con la necesidad mencionada previamente de indagar en las causas de disfunción eréctil, cuando existe, y el posible diagnóstico de causas de índole psicológica. Otros estudios^{139,158}, ni siquiera buscan correlaciones entre la sexualidad y la situación funcional, son recopilaciones de entrevistas en las que se recoge como alguno de los comentarios, que las relaciones íntimas se ven afectadas por cuestiones físicas como el cansancio, el dolor, la interferencia con los dispositivos o la debilidad, pero sin la realización de análisis estadístico. En el estudio de Wasner¹⁴², a pesar de que describen la ALSFRS_r de los pacientes, la correlación de las alteraciones en la esfera de la sexualidad no la realizan con dicha escala, si no con la valoración subjetiva de los participantes y sí que describen la debilidad como uno de los problemas principales en la actividad sexual, aunque no aplican ningún tipo de metodología estadística.

Los resultados de nuestro estudio, apoyan que la clínica motora o las limitaciones físicas no suponen una interferencia significativa en la sexualidad de los pacientes. Los factores que hemos hallado que interfieren en la sexualidad son cognitivos. En nuestro estudio, no hay diferencias en la puntuación del ECAS (ni la global ni al desglosar en las áreas cognitivas) entre los que son sexualmente activos y los que no. Sin embargo, considerando sólo los sexualmente activos, sí observamos una relación entre el deterioro cognitivo y algunos aspectos de la actividad sexual: la excitación y la comunicación con la pareja se ven deterioradas en pacientes con afectación cognitiva.

Al desglosar el ECAS en sus subapartados, la alteración de la memoria es el factor que principalmente se asocia a una alteración de la sexualidad, presentando los pacientes con alteración de memoria, más problemas en la excitación y en el orgasmo. No encontramos asociación entre los parámetros valorados en los cuestionarios de sexualidad y la alteración del lenguaje, la fluidez verbal, disfunción ejecutiva o alteración visuoespacial.

No hemos encontrado bibliografía que estudie la relación entre el deterioro cognitivo en pacientes con ENM y la sexualidad de los mismos. En el estudio de la sexualidad en otras enfermedades neurodegenerativas que cursan con demencia, a pesar de que en muchas ocasiones el foco está puesto sobre todo en las conductas sexuales inapropiadas (como se refleja en la revisión de 2022¹⁹¹ en la que revisan la sexualidad en pacientes con enfermedad de Alzheimer, DFT y enfermedad de Huntington), hay estudios como el de 2017¹⁹² con parejas en las que uno de los miembros padecía Alzheimer, que relacionan la satisfacción sexual de los pacientes con el deterioro cognitivo. También se muestra esta relación entre sexualidad y deterioro cognitivo en el estudio de 2015¹⁸⁹ realizado con población general añosa en el que tanto la frecuencia como el deseo de la actividad sexual se veían marcados por el deterioro cognitivo. Nuestro estudio apoya el hecho de que la sexualidad se ve afectada cuando aparece sintomatología cognitiva. Por tanto, nuestro trabajo es pionero en este sentido, y también es, en nuestro conocimiento, el primero que se focaliza en la sexualidad de pacientes con ENM en España. La sexualidad se ha demostrado un elemento influyente en la calidad de vida, la cual, ante la ausencia de tratamiento curativo, es el objetivo principal en personas con ENM. Por ende, el abordaje de la sexualidad es importante tanto en el reconocimiento de un posible problema como en la instauración de medidas de mejora.

Entre los trastornos de conducta, la apatía se muestra como condicionante de la actividad sexual. Los pacientes con apatía eran menos activos sexualmente que aquellos que no presentaban apatía. La bibliografía que relaciona los trastornos conducta con la sexualidad en ENM es escasa¹⁴¹. El estudio de Marconi¹¹¹ con pacientes en estadios avanzados de la enfermedad, observan un incremento en el deseo sexual y describen que no encuentran alteraciones en la sexualidad refiriéndose a conductas sexuales

alteradas, sin embargo, la mayoría de los pacientes no eran sexualmente activos (aunque no consideran la falta de actividad como una alteración en la sexualidad). Los trastornos de conducta más frecuentemente reflejados en este estudio con pacientes avanzados, son la agresividad y las obsesiones, aunque no analizan una posible relación entre conducta y sexualidad. En nuestro estudio, los pacientes que cumplían criterios de DFT mostraban menor actividad sexual en las últimas 4 semanas ($p=0,013$) que aquellos sin diagnóstico de DFT. Hay referencias a la sexualidad en pacientes con ELA-DFT que hacen hincapié en la aparición de conductas sexuales inapropiadas y desinhibición¹⁹³. Nuestro trabajo recoge la desinhibición en el ECAS de forma general (no solo en relación a conductas sexuales) y no obtuvimos relación entre la presencia o no de desinhibición y alteración en la sexualidad, al igual que con el resto de trastornos de conducta estudiados.

Atendiendo a la relación entre la sexualidad y los trastornos del ánimo, en nuestra muestra, la ansiedad no se muestra como condicionante de la sexualidad. Ni en la actividad en las 4 últimas semanas ni en los ítems evaluados en los cuestionarios en aquellos sexualmente activos. Sin embargo, sí que encontramos más frecuencia de depresión en los pacientes sexualmente inactivos. No hemos valorado la dirección de este hallazgo, desconocemos si se trata de causa o consecuencia, pero es algo que también se ha observado en población general añosa¹⁸⁹ donde las personas con depresión (incluso paucisintomática) tenían reducida la frecuencia de la actividad sexual, la satisfacción con la misma y la comunicación con la pareja. Entre los pacientes sexualmente activos, no encontramos diferencias en los ítems de los cuestionarios de sexualidad en función de la presencia o no de depresión. En el estudio de Nasimbera¹⁸⁵, considerando la muestra global que incluye varias enfermedades neurológicas (entre ellas solo nueve pacientes con ELA), sí observan relación entre la depresión y la disfunción sexual. Otros estudios¹⁴¹ recogen como elementos de interferencia en la actividad sexual descritos por los pacientes, factores psicológicos, estrés, ansiedad o cambios en la imagen corporal, pero son datos de frecuencia sin establecer correlaciones. Motivos de este tipo son también referidos por pacientes y/o cuidadores de pacientes con enfermedad de Alzheimer como refleja la revisión de 2022¹⁹⁴ que nombra factores como el cambio de rol, la sobrecarga y cansancio de la pareja

cuidadora, tristeza, enfado, cambios corporales o la represión de las necesidades sexuales del cuidador.

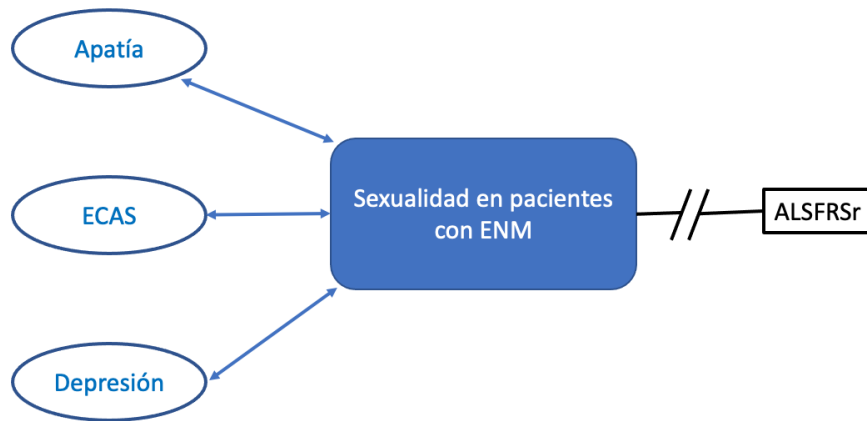


Figura 12: Factores que interfieren en la sexualidad de los pacientes con ENM

Nuestro estudio arroja datos muy interesantes en relación a la sexualidad de los pacientes de ENM a los que habrá que prestar más atención de aquí en adelante (Figura 12). Hemos identificado que las alteraciones en la sexualidad se relacionan más con aspectos cognitivos que con alteraciones motoras y se ve reducida la frecuencia de actividad sexual ante la aparición de apatía o sintomatología depresiva. Sin embargo, a la luz de nuestros resultados y experiencia tras completar el estudio, detectamos aspectos que sería interesante valorar en próximos estudios:

- Solo se preguntó por la sexualidad a los/as pacientes y habría sido interesante contar también con la valoración a las parejas.
- En aquellas personas que respondieron que no habían tenido actividad sexual en el último mes se terminaba la entrevista en este sentido. Desconocemos los motivos para esa respuesta ya que no se indagó más.
- Otro aspecto que no hemos valorado, que sí está recogido en otros estudios¹⁴², es la comparación con la actividad sexual previa al diagnóstico para así poder establecer la influencia de la enfermedad.

VII.5. CUIDADORES

Las ENM y la ELA como su principal representante, son enfermedades muy dependientes de cuidador. Pocas enfermedades modifican tanto la vida del cuidador/a como la ELA, en la que el paciente, cada vez más dependiente, va precisando ayuda para todas las actividades básicas de la vida diaria, para la comunicación, a lo que se añade la necesidad de manejo de dispositivos como ventiladores mecánicos, alimentación por PEG o dispositivos de comunicación alternativa como lectores oculares. Ya en un estudio de 1997¹⁹⁵ estimaron que la media de horas que el cuidador principal de un paciente con ENM dedicaba al cuidado era de 11 horas al día.

Las cuidadoras de nuestra muestra son en su mayoría cónyuges (80%) y mujeres (67,1%) como en muchos otros estudios^{143,147,196,197}. El rol de cuidadora en la mujer está tan asumido que en muchas ocasiones ni la propia cuidadora es consciente de la sobrecarga que el cuidado representa. En el artículo de Galvin de 2016¹⁴³ en el que el 70% son mujeres, el 67% de los cuidadores se consideraba a sí mismo como “poco quemado” o “nada quemado” y sin embargo, en la puntuación del Zarit el 52% son clasificados en la categoría de sobrecarga grave. Hay dos revisiones en 2019^{87,198} que prestan atención a los factores determinantes en la sobrecarga de los cuidadores. Los trabajos centrados en la sobrecarga de los cuidadores también difieren en metodología al igual que en el resto de áreas valoradas y muestran resultados diversos que en líneas generales se dividen entre los que señalan el deterioro físico motor por una parte, o el deterioro cognitivo o de conducta por otra, como determinantes de la sobrecarga.

Apoyando el deterioro físico como factor causal en la sobrecarga están estudios como el de 2017¹⁴⁷ en el que incluyen 96 cuidadores de pacientes con ELA en Italia, con características muestrales similares a las nuestras (mayoría mujeres y esposas) en el que los autores no observan que las alteraciones cognitivas o conductuales en los pacientes condicionen la sobrecarga, pero sí lo hace la situación funcional (utilizan el índice de Barthel), o el estudio longitudinal de 2015¹⁹⁹, que utiliza escalas distintas al Zarit para la valoración a los cuidadores, y en el que a pesar de no observar una relación directa con la ALSFRS_r, sí muestran que aumenta más la sobrecarga del cuidador conforme progresa el deterioro físico del paciente.

Por otra parte, encontramos trabajos que destacan el deterioro cognitivo o conductual en relación a la sobrecarga del cuidador. Un trabajo de 2009²⁰⁰ con 71 parejas (paciente/cuidador) en Nueva York y otro de 2015¹⁹⁶ en Reino Unido que incluía 33 parejas, relacionan la sobrecarga con los trastornos cognitivos y de conducta más que con el deterioro físico. También en 2015¹⁹⁶ en población irlandesa, describen la apatía, la disfunción ejecutiva y la desinhibición en el paciente como los aspectos que más sobrecargan al cuidador, sin encontrar relación entre el Zarit y la ALSFRS_r. En cuanto a estudios en población mediterránea en 2016¹⁹⁷ un estudio con 84 parejas italianas, señala los trastornos de conducta como principales responsables de la sobrecarga, aunque en este estudio también encuentran relación con la ALSFRS_r, la progresión de la enfermedad y la depresión en el cuidador. Encontramos dos estudios que restan importancia a la situación del paciente respecto a la sobrecarga del cuidador: 1) el estudio de Burke 2015¹⁹⁶ que marca como condicionante de la sobrecarga el distrés total del cuidador valorado con la escala HAD y 2) un estudio¹⁴⁶ longitudinal a 12 meses en el que utilizan las mismas escalas de nuestro estudio (Zarit, ECAS, ALSFRS_r, HAD), además de escalas de ansiedad y depresión a los cuidadores, concluyendo que a igual nivel cognitivo del paciente, el mayor predictor de sobrecarga a lo largo del tiempo, es el propio estado de distrés del cuidador valorado con el HAD en los cuidadores. Así, ambos estudios dan relevancia a factores individuales propios del cuidador, en lugar de a la situación funcional motora o cognitiva del paciente. En otro estudio¹⁴³ de 2016 en el que incluyeron a 81 cuidadores de pacientes con ELA en Dublín, también relacionan la sobrecarga de los cuidadores con el distrés psicológico propio, las horas dedicadas al cuidado y la calidad de vida. Por su parte, los cuidadores relacionaban las dificultades del cuidado con el impacto emocional y psicosocial en la asunción del rol de cuidador y en las limitaciones y tareas extra derivadas del cuidado.

Los resultados de nuestro estudio apoyan que la sobrecarga de los cuidadores en nuestro medio tiene un origen multifactorial evidente, encontrando relación tanto con la situación funcional, como con el deterioro cognitivo, los trastornos de conducta y los trastornos del ánimo de los pacientes. No disponemos de datos en el tiempo ya que nuestro estudio no es longitudinal, pero observamos que la sobrecarga en los cuidadores incrementa a medida que se deteriora la situación funcional de los pacientes

y por áreas concretas, encontramos la mayor sobrecarga en relación a la pérdida de la deambulación ($p=0,014$). Además, obtenemos una relación directa entre el deterioro cognitivo del paciente y la sobrecarga del cuidador, siendo las áreas que más influyen en el incremento de la sobrecarga la alteración en el lenguaje ($p= 0,022$) y la fluencia verbal ($p=0,003$). Todas las alteraciones de conducta, salvo la hiperoralidad, muestran relación con la sobrecarga del cuidador. Tras realizar el análisis, las áreas de la esfera conductual que mejor predicen la aparición de sobrecarga en los cuidadores son la presencia en los pacientes de desinhibición y conductas reiterativas, perseverantes o ritualistas. En cuanto a los trastornos del ánimo, incrementa la sobrecarga de los cuidadores, la presencia de depresión en los pacientes, sin encontrar relación con la presencia o ausencia de ansiedad. Tampoco ningún aspecto relativo a la actividad sexual ha mostrado en nuestra muestra relación con la sobrecarga en los cuidadores (Figura 13).

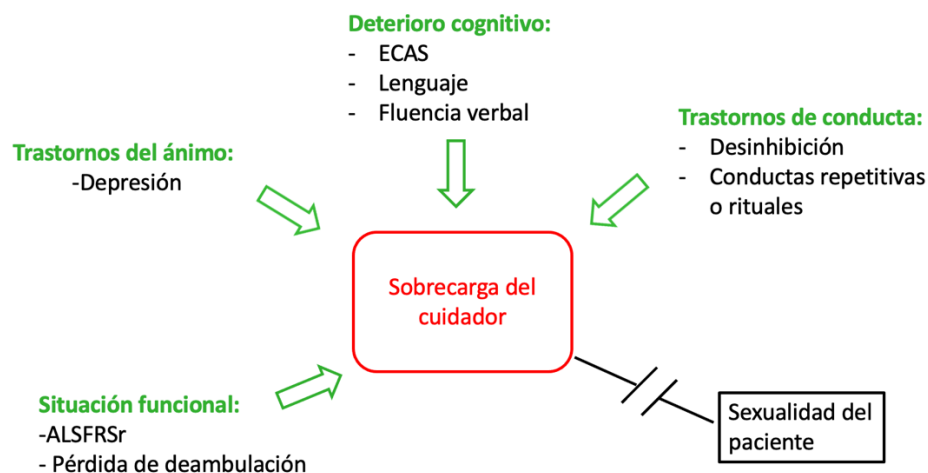


Figura 13: Factores que influyen en la sobrecarga del cuidador

Por tanto, con nuestro estudio podemos decir que casi todos los aspectos relacionados con la progresión de la enfermedad influyen en la sobrecarga del cuidador y es necesario prestar atención en cada momento de la evolución de la enfermedad, ya que, como se ha comentado, al depender tanto de los cuidadores, la mejoría en ellos repercute también en el bienestar de los pacientes. En las guías de práctica clínica desarrolladas en nuestro medio^{133,134} se hace referencia de manera general a la

importancia de prestar apoyo a las familias y contar con el apoyo por parte de las asociaciones de pacientes. Guías clínicas en el ámbito europeo (EFNS¹³²) enfatizan que, desde el principio y por parte del equipo multidisciplinar, especialmente a través de salud mental, se incorpore al cuidador/a como sujeto al que prestar atención, asesorar y tratar si es preciso. Creemos que es relevante incidir en la importancia de incluir al cuidador en cada uno de los aspectos y fases de la enfermedad. Ya se hace, en relación a la nutrición y la ventilación, por necesidad del paciente: se instruye a los cuidadores en cómo preparar los alimentos según el momento, cómo cuidar el botón gástrico si lo hay, a manejar dispositivos de asistencia a la tos o ventiladores no invasivos. Sin embargo, se presta poca atención a la responsabilidad y carga que dichas tareas les suponen a los cuidadores, a cómo se sienten y afrontan estas tareas personas que en su gran mayoría no son sanitarios y asumen funciones de esta índole. Respecto al deterioro cognitivo, los trastornos de conducta y el ánimo en los pacientes, el hecho de explicar a los cuidadores que estas alteraciones forman parte de la enfermedad y, junto con ellos, diseñar estrategias de manejo, reducirá los problemas en la convivencia. Las modificaciones en la comunicación a lo largo de la enfermedad suponen una necesidad de adaptación y aprendizaje no sólo del paciente sino también del cuidador. Por todo esto, sería deseable disponer en el abordaje multidisciplinar, de tiempo y espacio dedicado en exclusiva al cuidador con los distintos profesionales, y en especial con salud mental.

VIII. CONCLUSIONES

Este estudio representa una visión pormenorizada de múltiples aspectos en los pacientes con ENM, en especial con ELA, y su relación entre ellos. El conocimiento de las distintas áreas a las que afecta la enfermedad y sus implicaciones es el punto de partida para incidir sobre ellas, con el objeto de mejorar la calidad de vida tanto de pacientes como de cuidadores.

Las conclusiones derivadas de nuestro estudio son:

1. Un alto porcentaje de pacientes presenta dolor, en su mayoría de carácter nociceptivo, por lo que es necesario identificar este síntoma y definirlo en cuanto a categoría e intensidad en los interrogatorios habituales, para incidir en el abordaje preciso.
2. En nuestra población, más de la mitad de los pacientes desarrollan un deterioro cognitivo o conductual sin criterios de DFT y sólo el 10% cumplen criterios de DFT, de forma análoga a otros grupos poblacionales.
3. No observamos relación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y el deterioro cognitivo valorado con el ECAS.
4. Apreciamos mayor deterioro cognitivo y de conducta, especialmente apatía y conductas repetitivas, en los pacientes con mayor deterioro a nivel motor valorado con la escala ALSFRSr.
5. Los pacientes con deterioro cognitivo o conductual presentan con más frecuencia ansiedad y/o depresión.
6. No encontramos relación entre el diagnóstico de DFT y el estadio funcional motor o con la presencia de trastornos del ánimo.
7. Respecto al ánimo en pacientes con ENM, la pérdida de comunicación oral efectiva y la necesidad de VMNI incrementa el nivel de ansiedad del paciente, la pérdida de deambulación efectiva incrementa la presencia de depresión en el paciente y ser portador de PEG incrementa la probabilidad de padecer ambas, ansiedad y depresión.
8. Alrededor de la mitad de los pacientes se mantiene sexualmente activo independientemente de la situación funcional a nivel motor, la presencia de ansiedad y el deterioro cognitivo.

9. La presencia de apatía, depresión o el diagnóstico de DFT se relaciona con una disminución en la actividad sexual.
10. En los pacientes sexualmente activos, la alteración de la memoria interfiere en las fases de excitación y orgasmo de la sexualidad.
11. De la misma manera que se ha demostrado en otras patologías crónicas altamente invalidantes y asociadas a dependencia, las cuidadoras de los pacientes con ELA son en la mayoría de los casos mujeres y cónyuges.
12. La sobrecarga de los cuidadores de pacientes con ENM tiene un claro origen multifactorial, ya que encontramos asociación con el deterioro funcional, la presencia de depresión, el deterioro cognitivo, los trastornos de conducta y el diagnóstico de DFT en el paciente.
13. Dadas las características de las ENM, detectamos áreas en las que sería aconsejable el desarrollo y validación de escalas específicas y mejor adaptadas, que permitan valorar de forma más precisa aspectos como los trastornos del ánimo (ansiedad, depresión) o la sexualidad en pacientes con esta patología.

IX. ANEXOS

Anexo 1: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Datos demográficos

Fecha nacimiento:

Sexo (hombre/mujer)

Nivel de estudios: Analfabeto

 Básicos sin finalizar

 Básicos

 Secundarios

 Superiores

Etnia: Caucásica

 Gitana

 Negra

 Oriental

 Latina

Historia familiar

ELA familiar si/no

ELA familiar número___ (nº familiares afectados)

Enfermedades Neurodegenerativas en la familia si/no

Nº familiares enf degenerativas

(Marcar si hay otras enfermedades neurodegenerativas en la familia)

Tipo degenerativas

- Demencia Fronto-temporal
- Alzheimer
- Demencia cuerpos de Lewy
- Demencia no tipificada

- Parkinson
- Otras

Datos clínicos

Fecha del diagnóstico

Edad al diagnóstico

Síntomas motores

Fecha de inicio de los síntomas motores

Fenotipo al inicio y en el momento de la visita (predominancia signos primera/segunda neurona):

- Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)
- Esclerosis lateral primaria (ELP)
- Atrofia muscular progresiva (AMP)
- Parálisis bulbar progresiva (PBP)

Lugar de inicio

Bulbar

Espinal miembros superiores proximal

Espinal miembros superiores distal

Espinal miembros inferiores proximal

Espinal miembros inferiores distal

Generalizado

Respiratorio

Pérdida ponderal

Síntomas cognitivos o conductuales

Otro inicio

Genética

SOD1	FUS	TBK1
C9orf72	ANG	CHCHD10
TARDBP	Senataxina	otros (especificar)

Dolor:

Dolor neuropático (si/no)

Dolor nociceptivo (si/no)

Horas de dolor/día

Intensidad máxima (escala numérica 0-10)

Tratamientos para el dolor:

AINES (si/no)

Antidepresivos (si/no)

Anticomiciales (si/no)

Opioides (si/no)

Disautonomía:

Hipotensión ortostática

Alteraciones gastrointestinales

Incontinencia urinaria.

Disfunción eréctil en varones

Situación funcional:

VMNI si/no

VMNI >23h al día (sí/no)

Traqueostomía(si/no)

Disfagia a líquidos (si/no)

Disfagia a sólidos (si/no)

Gastrostomía (si/no)

Precisa silla de ruedas (sí/no)

Tratamientos:

Riluzol	Amitriptilina	Dextrometorfano/Quinidina
Baclofeno	Masitinib	Toxina botulínica
Edaravone	Fisioterapia	Antidepresivos

Cuidador:

Cuidador: cónyuge, hijo/a, padre/madre, hermano/a

Sexo del cuidador

Apoyo externo (si/no)

Anexo 2: ESCALA REVISADA DE VALORACION FUNCIONAL DE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA (ALSFRSr)

I. Lenguaje

- 4 Habla normal
- 3 Alteraciones en el habla detectables
- 2 Habla inteligible con repeticiones
- 1 Usa lenguaje verbal combinado con comunicación no verbal
- 0 Pérdida del habla útil

II. Salivación

- 4 Normal
- 3 Exceso de saliva leve (pero claro) en boca; posible babeo nocturno
- 2 Exceso de saliva moderado; posible babeo mínimo
- 1 Exceso de saliva marcado con algo de babeo
- 0 Babeo marcado; que requiere uso de pañuelo constante

III. Tragar

- 4 Hábitos de alimentación normales
- 3 Problemas precoces para tragar (atragantamiento ocasional)
- 2 Precisa cambios en la consistencia de la dieta
- 1 Necesidad de alimentación suplementaria por sonda
- 0 Alimentación exclusiva por sonda.

IV. Escritura

- 4 Normal
- 3 Lenta, pero todas las palabras son legibles
- 2 No todas las palabras son legibles
- 1 Es capaz de sujetar el lápiz, pero no es capaz de escribir
- 0 Incapaz de sujetar el lápiz

Va. Cortar alimentos y manejar cubiertos

4 Normal

3 Lento y torpe pero no precisa ayuda

2 Capaz de cortar la mayoría de los alimentos, torpe y lento; necesita alguna ayuda

1 Otra persona tiene que cortarle la comida, luego puede alimentarse lentamente.

0 Precisa ser alimentado por otra persona

Vb. Cortar comida y manejo de utensilios (alternativo para pacientes con gastrostomía)

4 Normal

3 Lento y torpe pero capaz de realizar todas las manipulaciones de forma independiente.

2 Precisa alguna ayuda para los cierres y ajustes de la sonda

1 Proporciona mínima ayuda al cuidador.

0 Incapaz de realizar ningún aspecto de la tarea

VI. Vestido e higiene

4 Normal

3 Cuidado personal independiente y completo, pero con mayor esfuerzo

2 Precisa asistencia intermitente o el uso de métodos sustitutivos

1 Precisa ayuda para la mayor parte de las tareas.

0 Dependencia completa

VII. Girarse en la cama y ajustarse la ropa de la cama

4 Normal

3 Algo lento y torpe, pero no precisa ayuda

2 Puede girarse o ajustar sábanas solo, aunque con mucha dificultad

1 Puede iniciar el giro o el ajuste de las sábanas, pero no puede completarlo solo

0 Dependiente de otra persona

VIII. Andar

- 4 Normal
- 3 Dificultades incipientes para caminar
- 2 Camina con ayuda
- 1 Puede realizar movimientos con piernas, pero no puede caminar
- 0 No puede realizar movimiento voluntario alguno con las piernas

IX. Subir escaleras

- 4 Normal
- 3 Lentamente
- 2 Leve inestabilidad o fatiga
- 1 Necesita ayuda
- 0 No puede hacerlo

X. Disnea (sensación de falta de aire)

- 4 No
- 3 Ocorre solo cuando camina
- 2 Ocorre en una o más de las siguientes actividades diarias: comer, asearse, vestirse
- 1 Ocorre en reposo, dificultad respiratoria sentado o tumbado
- 0 Dificultad importante, se ha considerado el uso de soporte respiratorio o ventilatorio mecánico

XI. Ortopnea (falta de aire estando acostado).

- 4 No
- 3 Alguna dificultad para dormir por la noche. No necesita más de 2 almohadas
- 2 Necesita más de 2 almohadas para poder dormir
- 1 Solo puede dormir sentado
- 0 Incapaz de dormir por sensación de falta de aire

XII. Insuficiencia respiratoria.

4 No

3 Uso intermitente de BiPAP


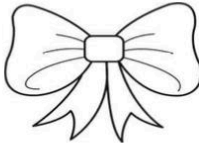
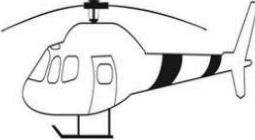
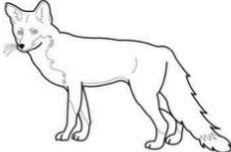




2 Uso continuo de BiPAP durante la noche

1 Uso continuo de BiPAP, noche y día

0 Precisa ventilación mecánica invasiva por intubación o traqueotomía

Puntuación: I-III: IV-VI: VII-IX: X-XII: **Total:**

Anexo 3: ECAS

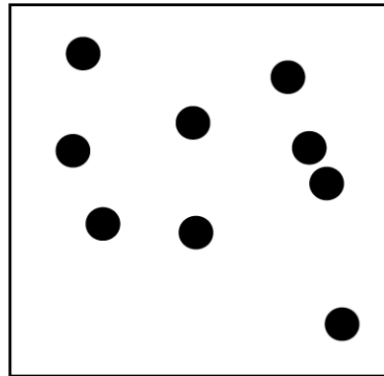
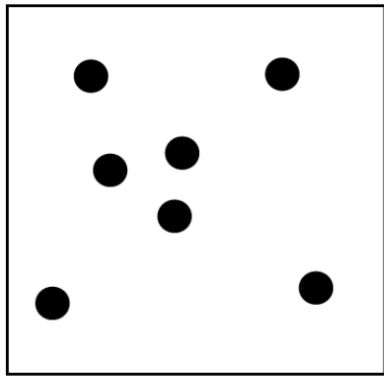
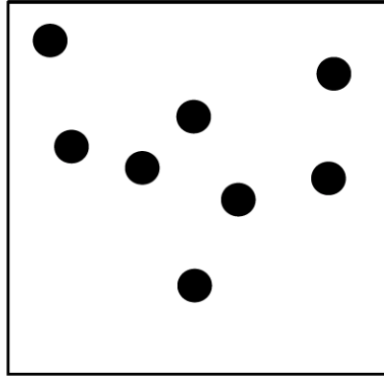
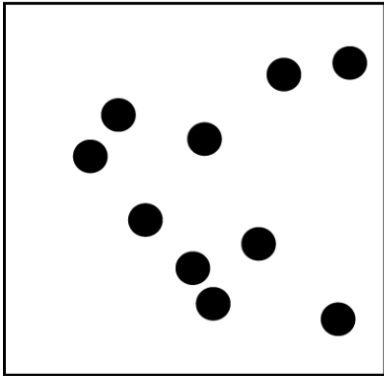
EXAMEN COGNITIVO Y CONDUCTUAL EN E.L.A. DE EDIMBURGO (ECCE) <small>Versión en español (2013) del Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen (ECAS) de S. Abrahams & T.H. Bak, 2013</small>		
Fecha del examen: Edad al terminar los estudios: Ocupación: Lateralidad manual (d/i):	Nombre: Fecha de Nacimiento: Nº Historia Hospital o domicilioparticular:	
LENGUAJE - Nombrar		
Pida que diga o escriba los nombres de estos dibujos:		Puntos 0-8 <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>
		<input style="width: 20px; height: 20px;" type="checkbox"/>
		<input style="width: 20px; height: 20px;" type="checkbox"/>
		<input style="width: 20px; height: 20px;" type="checkbox"/>
		<input style="width: 20px; height: 20px;" type="checkbox"/>
LENGUAJE Comprensión		
Pida que señale el dibujo de:		Puntos 0-8 <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>
1. Algo en lo que se pueda volar 3. Un animal que trepa a los árboles 5. Un medio de transporte 7. Algo con un agujijón	2. Algo que tiene patas palmeadas 4. Algo que se usa para cortar 6. Algo con un borde afilado 8. Algo que come frutos secos y semillas	

MEMORIA - Recuerdo inmediato				
<p>Diga: "Voy leerle una historia corta. Por favor, escuche con atención. Cuando yo termine, diga o escriba todo lo que recuerde". Anote 1 punto por cada una de las secciones subrayadas que recuerde (completa o parcialmente)</p> <p>El pasado <u>domingo</u> tuvo lugar la <u>recogida anual de basura</u> en la <u>Playa América</u>. Se reunieron <u>42 personas</u> para retirar <u>botellas y latas</u> abandonadas. El señor <u>Francisco Salas</u> del <u>proyecto Playas Limpias</u> dijo a los periodistas locales que estaba muy <u>impresionado y especialmente orgulloso</u> de los <u>17 niños</u> que acudieron.</p>			<p>Puntos 0-10</p> <p><input type="text"/></p> <p>Utilice esta puntuación para calcular más tarde el % de retención</p>	
LENGUAJE - Deletreo				
<p>Diga: "Deletree las siguientes palabras, de palabra o por escrito". Si la persona usa una ayuda técnica, para la comunicación pídale que deshabilite cualquier sistema de texto predictivo que tuviera.</p> <p>1. Carpeta _____ 2. Monopatín</p> <p>3. Construyendo _____ 4. Miembro</p> <p>5. Galleta _____ 6. Cortacésped</p> <p>7. Entregar _____ 8. Grabado</p> <p>9. Cumpleaños _____ 10. Orquesta</p> <p>11. Abrecartas _____ 12. Provocado</p>			<p>Puntos 0-12</p> <p><input type="text"/></p>	
EJECUTIVA - Fluidez con letra P				
<p>Diga: "Voy a decirle una letra del abecedario y me gustaría que me diga o escriba tantas palabras como pueda que empiecen por esa letra, pero no nombres de personas, de lugares o números".</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Si es por escrito, diga: "Tiene dos minutos. La letra es la P". ○ Si es de palabra, diga: "Tiene un minuto. La letra es la P". <p>A continuación, la persona copia o lee las palabras en voz alta.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Si es por escrito, diga: "Copie estas palabras tan deprisa como sea posible. Le cronometraré. ¿Preparado?. Empiece" ○ Si es de palabra, diga: "Lea en voz alta estas palabras tan deprisa como sea posible. Antes de hacerlo compruebe que puede leerlas. Le cronometraré. ¿Preparado? Empiece." 			<p>Nº de respuestas correctas =</p> <p>Tiempo en segundos para copiar o leer en voz alta =</p>	
<p>Tabla de Conversión del IFV a puntuación</p>				
<p>Cálculo del Índice de Fluidez Verbal (IFV)</p>		<p>IFV HABLADO</p>	<p>IFV ESCRITO</p>	<p>PUNTUACIÓN</p>
<p>Si es de palabra:</p> <p>60 segundos- nº de segundos para leer en voz alta las palabras</p> <p>IFV= $\frac{\text{nº de palabras correctas dadas}}{\text{60 segundos - nº de segundos para leer en voz alta las palabras}}$</p>		<p>$\geq 12,00$</p>	<p>$\geq 20,00$</p>	<p>0</p>
		<p>10,00 a <12,00</p>	<p>16,50 a <20,00</p>	<p>2</p>
		<p>8,00 a <10,00</p>	<p>13,00 a <16,50</p>	<p>4</p>
<p>Si es por escrito:</p> <p>120 segundos - nº de segundos para copiar las palabras</p> <p>IFV = $\frac{\text{nº de palabras correctas dadas}}{\text{120 segundos - nº de segundos para copiar las palabras}}$</p>		<p>6,00 a <8,00</p>	<p>9,50 a <13,50</p>	<p>6</p>
		<p>4,00 a <6,00</p>	<p>6,00 a <9,50</p>	<p>8</p>
		<p>2,00 a <4,00</p>	<p>2,50 a <6,00</p>	<p>10</p>
		<p><2,00</p>	<p><2,50</p>	<p>12</p>
			<p>Puntos 0-12</p> <p><input type="text"/></p>	

VISUOESPACIAL - Recuento de puntos

Diga: "Quiero que cuente los puntos que hay en cada cuadrado, pero sin señalarlos".

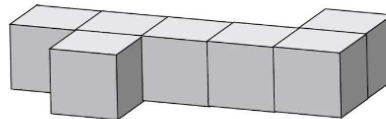
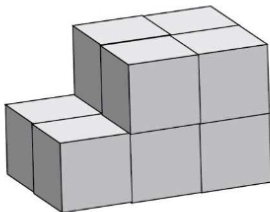
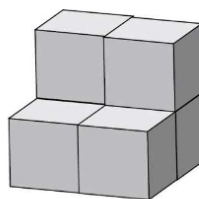
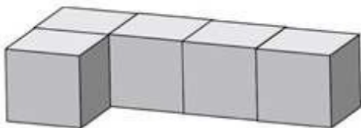
Puntos
0-4



VISUOESPACIAL - Recuento de cubos

Diga: "¿Cuántos cubos hay en cada construcción, incluidos los que usted no puede ver?".

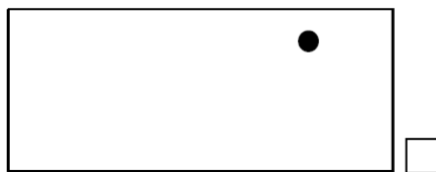
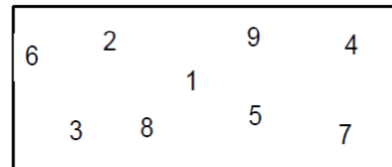
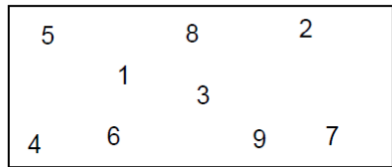
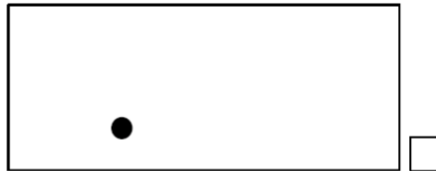
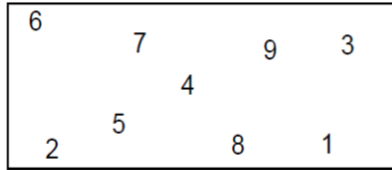
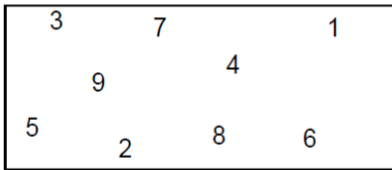
Puntos
0-4



VISUOESPACIAL - Localización del número

Diga: "¿Qué número se corresponde con la posición de cada punto?".

Puntos
0-4



EJECUTIVA - Finalización de frases

Diga: "Escuche atentamente estas frases y, cuando haya terminado de leerlas, por favor diga o escriba una palabra que las complete, lo más rápidamente posible. Por ejemplo: Estaba tan cansada que se fue directa a la ... cama". No puntúe estas dos frases.

1. Él telefoneó al restaurante para reservar una
2. Cuando ella se levantó por la mañana, el sol había

Explique: "Ahora me gustaría que lo hiciera de nuevo, pero esta vez la palabra que elija no debe tener ningún sentido en el contexto de la frase. La palabra no debe tener ninguna relación con la frase que complete. Por ejemplo: Juan se cortó su mano con la afilada... naranja». Si la persona no responde en 20 segundos, pase a la siguiente pregunta.

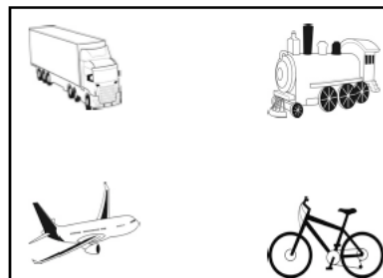
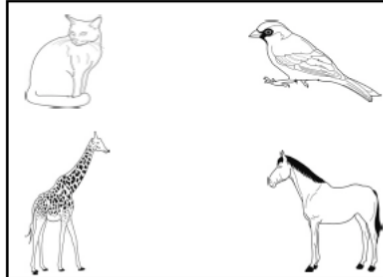
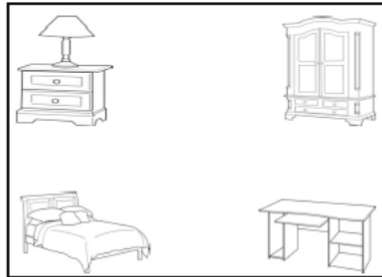
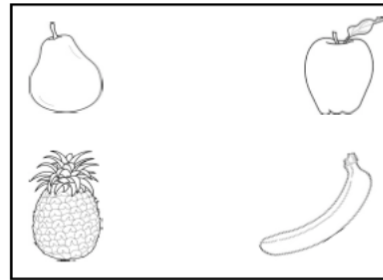
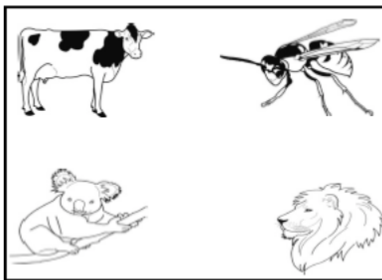
1. El cartero llamó a la ... _____
2. Él trajo su paraguas por si _____
3. Ana untó su tostada con mantequilla y ... _____
4. Juan fue a la peluquería para que el pelo se lo ... _____
5. Ella se lanzó a nadar a la ... _____
6. Todos fueron a la cafetería a por algo de ... _____

Puntos
0-12

Puntúe 2 por palabra sin relación, 1 por palabra relacionada (por asociación o por oposición) y 0 por palabra correcta en la frase.

CONOCIMIENTO SOCIAL - Parte A

Diga: "Usted va a ver una imágenes, una en cada esquina de unos cuadros. En cada cuadro, usted tiene que elegir la imagen **que más le gusta**. Señálela o diga cuál es. Por favor, responda lo más rápido posible". Rodee con un círculo la opción elegida por el participante.



CONOCIMIENTO SOCIAL - Parte B	
<p>Diga: "De nuevo, usted va ver una imágenes en las esquinas de unos cuadros. Pero esta vez debe elegir la imagen que más le gusta a la cara del centro de cada cuadro. Señale o diga qué imagen le gusta más a cada cara. Por favor, responda lo más rápido posible". Rodee con un círculo la opción elegida por el participante. Acierto = 2 puntos; error = 1 punto, error egocéntrico = 0 puntos</p>	<p>Puntos 0-12</p> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
MEMORIA - Recuerdo diferido	
<p>Diga: "Al inicio de esta entrevista, le leí una breve historia. Dígame todo lo que recuerde de ella". Anote 1 punto por cada sección subrayada que recuerde (completa o parcialmente).</p> <p>El pasado <u>domingo</u> tuvo lugar la <u>recogida anual de basura</u> en la <u>Playa América</u>. Se reunieron <u>42 personas</u> para retirar <u>botellas y latas</u> abandonadas. El señor <u>Francisco Salas</u> del <u>proyecto Playas Limpias</u> dijo a los periodistas locales que estaba muy <u>impresionado y especialmente orgulloso</u> de los <u>17 niños</u> que acudieron.</p>	<p>Puntos de recuerdo diferido (sin convertir) 0-10</p> <input style="width: 40px; height: 20px; border: 1px dashed black;" type="text"/>
<p>Procedimiento para puntuar Retención: Con los puntos de Recuerdo Diferido (página anterior) y los puntos de Recuerdo Inmediato (página 2), calcule el porcentaje retenido. Convierta el porcentaje retenido en Puntuación de</p>	

Retención. Si la puntuación es = 0, la puntuación convertida = 0 también.

Cálculo de porcentaje retenido	Tabla de conversión de porcentaje retenido a Puntuación de Retención				Puntuación de Retención (convertida) 0-10														
(Puntuación de Recuerdo Diferido) ----- x 100 = % retenido (Puntuación de Recuerdo Inmediato) (.....) ----- x 100 = % retenido (.....)	Porcentaje retenido	Puntuación Retención	Porcentaje retenido	Puntuación Retención	<input type="text"/>														
	1-10%	1	51-60%	6															
	11-20%	2	61-70%	7															
	21-30%	3	71-80%	8															
	31-40%	4	81-90%	9															
	41-50%	5	91-100%	10															
MEMORIA - Reconocimiento diferido																			
Si ha recordado todos los elementos subrayados, puntúe 4 y sátese este punto. Si no, hágale el siguiente cuestionario. Diga: <i>“Veamos si puede recordar algo más de esta historia. Le haré unas afirmaciones, por favor dígame si son verdaderas o falsas”</i> . Rodee las respuestas (V, verdadero o F, falso) con un círculo y anote 1 punto por cada reconocimiento correcto. Emplee la tabla siguiente para calcular la puntuación.																			
<ul style="list-style-type: none"> • La historia tuvo lugar el pasado sábado V F 1 • Se trataba de la recogida anual de basura V F 1 • Tuvo lugar en la Playa América V F 1 • Recogían redes viejas V F 1 • El señor de la historia se llamaba señor Salas V F 1 • Su nombre propio era José V F 1 • Era del ayuntamiento V F 1 • Se sentía especialmente orgulloso de los niños que acudieron V F 1 																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Tabla de conversión a Puntuación de Reconocimiento</th> </tr> <tr> <th>Nº de respuestas correctas</th> <th>Puntuación convertida</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-4</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table>					Tabla de conversión a Puntuación de Reconocimiento		Nº de respuestas correctas	Puntuación convertida	0-4	0	5	1	6	2	7	3	8	4	Puntuación convertida 0-4 <input type="text"/>
Tabla de conversión a Puntuación de Reconocimiento																			
Nº de respuestas correctas	Puntuación convertida																		
0-4	0																		
5	1																		
6	2																		
7	3																		
8	4																		
PUNTUACIONES																			
Lenguaje	Nombrar, Comprensión, Deletreo				/28														
Fluidez Verbal	Fluidez con letra P, Fluidez con letra T				/24														
Ejecutiva	Secuencia numérica, Alternancia, Finalización de frases, Conocimiento social				/48														
ESPECÍFICO DE LA E.L.A.					/100														
Memoria	Recuerdo inmediato, Retención, Reconocimiento diferido				/24														
Visuoespacial	Recuento de puntos, Recuento de cubos, Localización de número				/12														
NO ESPECÍFICO DE LA E.L.A.					/36														
PUNTUACIÓN TOTAL DEL ECCE (ECAS Score)					/136														

EXAMEN COGNITIVO Y CONDUCTUAL EN E.L.A. DE EDIMBURGO (ECCE)

Versión en español (2013) del *Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen (ECAS)* de S. Abrahams & T.H. Bak, 2013

EXAMEN CONDUCTUAL – Entrevista con el cuidador

Por favor pregunte al cuidador sobre las siguientes conductas posibles. Los síntomas deben haber ocurrido en repetidas ocasiones, no solo en una ocasión y pueden haberse producido antes de tener cualquier signo motor. Marque “Sí”, “No” o “No sé”. Si la respuesta es “Sí”, escriba una breve descripción. Anote 1 punto por cada respuesta afirmativa (máximo 10)

A	Conducta desinhibida			
1	Conducta social inapropiada. Por ej.: <i>Conducta inapropiada con desconocidos, conducta delictiva</i>	S	N	NS
2	Falta de decoro, malos modales. Por ej.: <i>Comentarios groseros o sexualmente explícitos, bromas u opiniones que puedan resultar ofensivas para otras personas. Falta de respuesta a normas sociales</i>	S	N	NS
3	Acciones impulsivas, imprudentes o desconsideradas. Por ej.: <i>Iniciar juegos de azar, comprar o vender propiedades sin tener en cuenta las consecuencias, dar información personal inapropiadamente como números de tarjetas de crédito, etc.</i>	S	N	NS
B	Apatía o inercia comportamental			
4	Pérdida de interés, iniciativa o motivación, por ej.: <i>Pasividad y falta de espontaneidad, necesita que se le insista para iniciar o continuar con las actividades rutinarias</i>	S	N	NS
C	Falta de simpatía o empatía			
5	Pérdida de respuesta a las necesidades y sentimientos de otras personas. <i>La puntuación positiva de esta característica debe basarse en ejemplos específicos que reflejen una pérdida de comprensión o indiferencia hacia los sentimientos de otras personas, por ej.: comentarios hirientes. Indiferencia hacia el dolor o el sufrimiento de otros.</i>	S	N	NS
6	Pérdida de interés social, de interrelación con otras personas, de calidez personal o de cercanía, o de compromiso social. Por ej.: <i>frialidad, falta de contacto visual</i>	S	N	NS
D	Conducta perseverativa, estereotipada, compulsiva o ritualista			
7	Movimientos sencillos y repetitivos, por ej.: <i>Golpetear, palmotear, rascarse, pellizcarse la piel o la ropa, repetir palabras</i>	S	N	NS
8	Conductas complejas, compulsivas o que siguen un ritual, por ej.: <i>Contar, limpiar, comprobar, coleccionar, acumular.</i>			

CONDUCTA

E	Hiperoralidad y alteración de la conducta alimentaria			
9	Alteración de la conducta alimentaria, por ej.: <i>Manías alimentarias, ansia por lo carbohidratos (especialmente los dulces)</i>	S	N	NS
10	Hiperoralidad o atracarse de comida, por ej.: <i>Engullir o seguir comiendo a pesar de estar lleno. Exploración oral o ingesta de objetos no comestibles</i>	S	N	NS
PUNTUACIÓN				
TOTAL				/10
SÍNTOMAS				
Por favor, en cada categoría marque la casilla si al menos uno de los síntomas estaba presente.				
A. Conducta desinhibida				
B. Apatía o inercia comportamental				
C. Falta de simpatía o empatía				
D. Conducta perseverativa, estereotipada, compulsiva o ritualista				
E. Hiperoralidad y alteración de la conducta alimentaria				
Examen de Psicosis en ELA				
Por favor, pregunte al cuidador sobre los siguientes síntomas posibles. Marque "Sí", "No" o "No sé". Si la respuesta es "Sí", escriba una breve descripción. Anote 1 punto por cada respuesta afirmativa (máximo = 3).				
1	Tiene conductas y creencias extrañas o raras.	S	N	NS
2	Oye o ve cosas que no están ahí y/o siente la presencia de alguien que no está ahí.	S	N	NS
3	Sospecha de casi todo y/o se siente perseguido	S	N	NS
PUNTUACIÓN				
TOTAL				/3
COMIENZO Y DURACIÓN DE LOS SÍNTOMAS				
Por favor, marque la casilla "Sí" o "No" para indicar la respuesta				
1. ¿Estos síntomas representan un cambio de conducta previa?				
		S	N	
En caso afirmativo, los cambios se produjeron:				
a. ¿ANTES del inicio de la enfermedad?				
		S	N	
b. ¿Al mismo tiempo que otros síntomas?				
		S	N	
c. ¿DESPUÉS del inicio de la enfermedad?				
		S	N	
2. ¿Estos síntomas persisten todavía?				
		S	N	
3. Si no es así, ¿Cuánto tiempo duraron?				

Anexo 4: HOSPITAL, ANSIEDAD Y DEPRESIÓN (HAD)

Los médicos conocen la importancia de los factores emocionales en la mayoría de enfermedades. Si el médico sabe cuál es el estado emocional del paciente puede prestarle entonces mejor ayuda. Este cuestionario ha sido confeccionado para ayudar a que su médico sepa cómo se siente usted afectiva y emocionalmente. No es preciso que preste atención a los números que aparecen a la izquierda. Lea cada pregunta y subraye la respuesta que usted considere que coincide con su propio estado emocional en la última semana. No es necesario que piense mucho tiempo cada respuesta: en este cuestionario las respuestas espontáneas tienen más valor que las que se piensan mucho.

A.1. Me siento tenso/a o nervioso/a:

3. Casi todo el día
2. Gran parte del día
1. De vez en cuando
0. Nunca

D.1. Sigo disfrutando de las cosas como siempre:

0. Ciertamente, igual que antes
1. No tanto como antes
2. Solamente un poco
3. Ya no disfruto con nada

A.2. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:

3. Sí, y muy intenso
2. Sí, pero no muy intenso
1. Sí, pero no me preocupa
0. No siento nada de eso

D.2. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:

0. Igual que siempre
1. Actualmente, algo menos
2. Actualmente, mucho menos
3. Actualmente, en absoluto

A.3. Tengo la cabeza llena de preocupaciones

- 3. Casi todo el día
- 2. Gran parte del día
- 1. De vez en cuando
- 0. Nunca

D.3. Me siento alegre:

- 3. Nunca
- 2. Muy pocas veces
- 1. En algunas ocasiones
- 0. Gran parte del día

A.4. Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajado/a:

- 0. Siempre
- 1. A menudo
- 2. Raras veces
- 3. Nunca

D.4. Me siento lento/a y torpe:

- 3. Gran parte del día
- 2. A menudo
- 1. A veces
- 0. Nunca

A.5. Experimento una desagradable sensación de “nervios y hormigueos” en el estómago:

- 0. Nunca
- 1. Sólo en algunas ocasiones
- 2. A menudo
- 3. Muy a menudo

D.5. He perdido el interés por mi aspecto personal:

3. Completamente
2. No me cuido como debería hacerlo
1. Es posible que no me cuide como debiera
0. Me cuido como siempre lo he hecho

A.6. Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme:

3. Realmente mucho
2. Bastante
1. No mucho
0. Nunca

D.6. Espero las cosas con ilusión:

0. Como siempre
1. Algo menos que antes
2. Mucho menos que antes
3. En absoluto

A.7. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:

3. Muy a menudo
2. Con cierta frecuencia
1. Raramente
0. Nunca

D.7. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión:

0. A menudo
1. Algunas veces
2. Pocas veces
3. Casi nunca

Anexo 5: CUESTIONARIO EVALUADOR DE LA FUNCIÓN SEXUAL DE LA MUJER

Iniciales:

Fecha de nacimiento:

Profesión:

Estudios:

Fecha de cumplimentación:

Pregunta llave: ¿Ha tenido usted actividad sexual durante las últimas 4 semanas?

(Nota informativa. La actividad sexual puede ser en pareja o mediante estimulación sexual propia, incluyendo caricias, juegos, penetración, masturbación, etc.)

- Sí
- No

Si la respuesta es «Sí», cumplimente el cuestionario de función sexual marcando, en cada pregunta, sólo una casilla.

1. Durante las últimas 4 semanas, ¿ha tenido fantasías (pensamientos, imágenes, etc.) relacionadas con actividades sexuales?

- Nunca (1)
- Raramente (2)
- A veces (3)
- A menudo (4)
- Casi siempre-siempre (5)

2. Durante las últimas 4 semanas, ¿ha tenido pensamientos o deseos de realizar algún tipo de actividad sexual?

- Nunca (1)
- Raramente (2)
- A veces (3)
- A menudo (4)
- Casi siempre-siempre (5)

3. Durante las últimas 4 semanas, ¿le ha resultado fácil excitarse sexualmente?

- Nunca (1)
- Raramente (2)
- A veces (3)
- A menudo (4)
- Casi siempre-siempre (5)

4. En las últimas 4 semanas, durante la actividad sexual, cuando le han (o se ha) tocado o acariciado, ¿ha sentido excitación sexual? (Por ejemplo, sensación de

«ponerse en marcha», deseo de «avanzar más» en la actividad sexual.)

- Nunca (1)
- Raramente (2)
- A veces (3)
- A menudo (4)
- Casi siempre-siempre (5)

5. Durante las últimas 4 semanas, cuando se sintió excitada sexualmente, ¿notó humedad y/o lubricación vaginal?

- Nunca (1)
- Raramente (2)
- A veces (3)
- A menudo (4)
- Casi siempre-siempre (5)

6. En las últimas 4 semanas, durante su actividad sexual, cuando le han (o se ha) tocado o acariciado en la vagina y/o zona genital, ¿ha sentido dolor?

- Casi siempre-siempre (1)
- A menudo (2)
- A veces (3)
- Raramente (4)
- Nunca (5)

7a. En las últimas 4 semanas, durante su actividad sexual, la penetración vaginal (del pene, dedo, objeto, etc.) ¿podía realizarse con facilidad? (Instrucciones:

no debe contestar a esta pregunta si no ha habido penetración vaginal en las últimas 4 semanas. En su lugar, responda la pregunta 7b.)

- Nunca (1)
- Raramente (2)
- A veces (3)
- A menudo (4)
- Casi siempre-siempre (5)

7b. ¿Indique por qué motivo no ha habido penetración vaginal durante las últimas 4 semanas?
(Instrucciones: cumplimente esta pregunta sólo si no ha contestado a

la anterior —pregunta 7a—).

- Por sentir dolor (a)
- Por miedo a la penetración (b)
- Por falta de interés para la penetración vaginal (c)
- No tener pareja sexual (d)
- Incapacidad para la penetración por parte de su pareja (e)

8. Durante las últimas 4 semanas, ante la idea o posibilidad de tener actividad sexual, ¿ha sentido miedo, inquietud, ansiedad...?

- Casi siempre-siempre (1)
- A menudo (2)
- A veces (3)
- Raramente (4)
- Nunca (5)

9. Durante las últimas 4 semanas, ¿ha alcanzado el orgasmo cuando ha mantenido actividad sexual, con o sin penetración?

- Nunca (1)
- Raramente (2)
- A veces (3)
- A menudo (4)
- Casi siempre-siempre (5)

10. En las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces ha sido usted quien ha dado los pasos iniciales para provocar un encuentro sexual con otra persona?

(Nota informativa: el término «con otra persona» se refiere a su pareja si la tiene, otra u otras personas, independientemente de su sexo.)

- Nunca (1)
- Raramente (2)
- A veces (3)
- A menudo (4)
- Casi siempre-siempre (5)

11. Durante las últimas 4 semanas, ¿se ha sentido confiada para comunicar a su pareja lo que le gusta o desagrada en sus encuentros sexuales?

- Nunca (1)
- Raramente (2)
- A veces (3)
- A menudo (4)
- Casi siempre-siempre (5)
- No tengo pareja (0)

12. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces ha tenido actividad sexual?

- 1-2 veces (1)
- De 3 a 4 veces (2)
- De 5 a 8 veces (3)
- De 9 a 12 veces (4)
- Más de 12 veces (5)

13. Durante las últimas 4 semanas, ¿disfrutó cuando realizó actividad sexual?

- Nunca (1)
- Raramente (2)
- A veces (3)
- A menudo (4)
- Casi siempre-siempre (5)

14. En general, en relación con su vida sexual durante las últimas 4 semanas, ¿se ha sentido satisfecha?

- Muy insatisfecha (1)
- Bastante insatisfecha (2)
- Ni satisfecha ni insatisfecha (3)
- Bastante satisfecha (4)
- Muy satisfecha (5)

CUESTIONARIO EVALUADOR DE LA FUNCIÓN SEXUAL DE LA MUJER–FSM-

Instrucciones para el profesional:

Población diana: Población general mujer. Se trata de una escala **autoadministrada** que consta de 14 ítems, tras una pregunta llave. Cada ítem del cuestionario FSM puntúa entre 1 y 5. Su interpretación atiende a las siguientes consideraciones:

	<u>Dominios evaluadores de actividad sexual (DEAS)</u>	<u>Ítems</u>	<u>Puntuación Total</u>	<u>Interpretación</u>
<i>Evalúan la Respuesta Sexual y la presencia de Disfunción Sexual</i>	1-Deseo	1, 2, 4	1-3	Trastorno severo
			4-7	Trastorno moderado
			8-15	Sin trastorno
	2-Excitación	3, 4, 5	1-3	Trastorno severo
			4-7	Trastorno moderado
			8-15	Sin trastorno
	3-Lubricación	5	1	Trastorno severo
			2	Trastorno moderado
			3-5	Sin trastorno
	4-Orgasmo	9	1	Trastorno severo
			2	Trastorno moderado
			3-5	Sin trastorno
	5-Problemas con la penetración vaginal	6, 7a, 8	1-3	Trastorno severo
			4-7	Trastorno moderado
			8-15	Sin trastorno
6-Ansiedad anticipatoria	8	1	Trastorno severo	
		2	Trastorno moderado	
		3-5	Sin trastorno	
<i>Evalúan aspectos relacionales de la actividad sexual</i>	7-Iniciativa sexual	10	1	Ausencia de iniciativa
			2	Iniciativa moderada
			3-5	Sin problemas de iniciativa
	8-Grado de comunicación sexual ^a	11	1	Ausencia de comunicación sexual
			2	Comunicación sexual moderada
			3-5	Sin problemas de comunicación sexual
<i>Evalúan satisfacción sexual</i>	9-Satisfacción de la actividad sexual	9, 13	1-2	Insatisfacción
			3-5	Satisfacción moderada
			6-10	Satisfactoria
	10-Satisfacción sexual general	14	1	Insatisfacción sexual general
			2	Satisfacción sexual general moderada
			3-5	Satisfacción sexual general

	Dominios descriptivos	Ítems	información complementaria
<i>Describen aspectos de interés sobre la actividad sexual</i>	11-Actividad sexual sin penetración vaginal ^b	7b	a) Dolor b) Miedo a la penetración c) Falta de interés para la penetración vaginal d) No tener pareja sexual e) Incapacidad por parte de su pareja
	12-Frecuencia de actividad sexual	12	a) 1-2 veces b) De 3 a 4 veces c) De 5 a 8 veces d) De 9 a 12 veces e) Más de 12 veces
	13-Existencia o no de pareja sexual	11	a) Si b) No

Para diagnosticar disfunción sexual solo contabilizan los 6 primeros DEAS: Deseo, Excitación, Lubricación, Orgasmo, Problemas con la penetración vaginal, Ansiedad anticipatoria.

^a**Dominio “Grado de comunicación sexual”:** No evaluable si la opción elegida por la mujer fuese NO TENGO PAREJA.

^b**Dominio “Actividad sexual sin penetración vaginal”:** Evaluable solo si no hay respuesta a la pregunta 7a y sí a 7b.

Consideraciones diagnósticas a la información complementaria del ítem 7b:

- Si la respuesta es a) Dolor o b) Miedo a la penetración: Considerar posible “trastorno sexual por dolor” (DSM-IV-TR y CIE 10): Vaginismo o dispareunia severos.
- Si la respuesta es d) Incapacidad por parte de su pareja: Estudiar posible disfunción eréctil u otro trastorno de la pareja.

Anexo 6: CUESTIONARIO EVALUADOR DE LA FUNCIÓN SEXUAL DEL HOMBRE

Iniciales:

Fecha de nacimiento:

Profesión:

Estudios:

Fecha de cumplimentación:

Pregunta llave: ¿Ha tenido usted actividad sexual durante las últimas 4 semanas?

(Nota informativa. La actividad sexual puede ser en pareja o mediante estimulación sexual propia, incluyendo caricias, juegos, penetración, masturbación, etc.)

- Sí
- No

Si la respuesta es «Sí», cumplimente el cuestionario de función sexual marcando, en cada pregunta, sólo una casilla.

1. Durante las últimas 4 semanas, ¿ha tenido fantasías (pensamientos, imágenes, etc.) relacionadas con actividades sexuales?

- Nunca (1)
- Raramente (2)
- A veces (3)
- A menudo (4)
- Casi siempre-siempre (5)

2. Durante las últimas 4 semanas, ¿ha tenido pensamientos o deseos de realizar algún tipo de actividad sexual?

- Nunca (1)
- Raramente (2)
- A veces (3)
- A menudo (4)
- Casi siempre-siempre (5)

3. Durante las últimas 4 semanas, ¿le ha resultado fácil excitarse sexualmente?

- Nunca (1)
- Raramente (2)
- A veces (3)
- A menudo (4)
- Casi siempre-siempre (5)

4. En las últimas 4 semanas, durante la actividad sexual, cuando le han (o se ha) tocado o acariciado, ¿ha sentido excitación sexual? (Por ejemplo, sensación de «ponerse en marcha», deseo de «avanzar más» en la actividad sexual.)

- Nunca (1)
- Raramente (2)
- A veces (3)
- A menudo (4)
- Casi siempre-siempre (5)

5. En las últimas 4 semanas, durante su actividad sexual, cuando le han (o se ha) tocado o acariciado en zona genital, ¿ha sentido dolor?

- Casi siempre-siempre (1)
- A menudo (2)
- A veces (3)
- Raramente (4)
- Nunca (5)

6. Durante las últimas 4 semanas, ante la idea o posibilidad de tener actividad sexual, ¿ha sentido miedo, inquietud, ansiedad...?

- Casi siempre-siempre (1)
- A menudo (2)
- A veces (3)
- Raramente (4)
- Nunca (5)

7. Durante las últimas 4 semanas, ¿ha alcanzado el orgasmo cuando ha mantenido actividad sexual, con o sin penetración?

- Nunca (1)
- Raramente (2)
- A veces (3)
- A menudo (4)
- Casi siempre-siempre (5)

8. En las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces ha sido usted quien ha dado los pasos iniciales para provocar un encuentro sexual con otra persona?

(Nota informativa: el término «con otra persona» se refiere a su pareja si la tiene, otra u otras personas, independientemente de su sexo.)

- Nunca (1)
- Raramente (2)
- A veces (3)
- A menudo (4)
- Casi siempre-siempre (5)

9. Durante las últimas 4 semanas, ¿se ha sentido confiado para comunicar a su pareja lo que le gusta o desagrada en sus encuentros sexuales?

- Nunca (1)
- Raramente (2)
- A veces (3)
- A menudo (4)
- Casi siempre-siempre (5)
- No tengo pareja (0)

10. Durante las últimas 4 semanas, ¿cuántas veces ha tenido actividad sexual?

- 1-2 veces (1)
- De 3 a 4 veces (2)
- De 5 a 8 veces (3)
- De 9 a 12 veces (4)
- Más de 12 veces (5)

11. Durante las últimas 4 semanas, ¿disfrutó cuando realizó actividad sexual?

- Nunca (1)
- Raramente (2)
- A veces (3)
- A menudo (4)
- Casi siempre-siempre (5)

12. En general, en relación con su vida sexual durante las últimas 4 semanas, ¿se ha sentido satisfecho?

- Muy insatisfecho (1)
- Bastante insatisfecho (2)
- Ni satisfecho ni insatisfecho (3)
- Bastante satisfecho (4)
- Muy satisfecho (5)

Anexo 7: CUESTIONARIO ZARIT

<p>A continuación se presenta una lista de afirmaciones, en las cuales se refleja cómo se sienten, a veces, las personas que cuidan a otra persona. Después de leer cada afirmación, debe indicar con qué frecuencia se siente usted así: nunca, raramente, algunas veces, bastante a menudo y casi siempre.</p> <p>A la hora de responder piense que no existen respuestas acertadas o equivocadas, sino tan solo su experiencia.</p>	Nunca	Rara vez	Algunas veces	Bastantes veces	Casi siempre
1) ¿Piensa que su familiar le pide más ayuda de la que realmente necesita?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2) ¿Piensa que debido al tiempo que dedica a su familiar no tiene suficiente tiempo para Vd.?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3) ¿Se siente agobiado por intentar compatibilizar el cuidado de su familiar con otras responsabilidades (trabajo, familia)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4) ¿Siente vergüenza por la conducta de su familiar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5) ¿Se siente enfadado cuando está cerca de su familiar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6) ¿Piensa que el cuidar de su familiar afecta negativamente la relación que usted tiene con otros miembros de su familia?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7) ¿Tiene miedo por el futuro de su familiar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8) ¿Piensa que su familiar depende de Vd.?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9) ¿Se siente tenso cuando está cerca de su familiar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10) ¿Piensa que su salud ha empeorado debido a tener que cuidar de su familiar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11) ¿Piensa que no tiene tanta intimidad como le gustaría debido a tener que cuidar de su familiar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12) ¿Piensa que su vida social se ha visto afectada negativamente por tener que cuidar a su familiar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13) ¿Se siente incómodo por distanciarse de sus amistades debido a tener que cuidar de su familiar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14) ¿Piensa que su familiar le considera a usted la única persona que le puede cuidar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15) ¿Piensa que no tiene suficientes ingresos económicos para los gastos de cuidar a su familiar, además de sus otros gastos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16) ¿Piensa que no será capaz de cuidar a su familiar por mucho más tiempo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17) ¿Siente que ha perdido el control de su vida desde que comenzó la enfermedad de su familiar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18) ¿Desearía poder dejar el cuidado de su familiar a otra persona?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19) ¿Se siente indeciso sobre qué hacer con su familiar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20) ¿Piensa que debería hacer más por su familiar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21) ¿Piensa que podría cuidar mejor a su familiar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22) Globalmente, ¿qué grado de "carga" experimenta por el hecho de cuidar a tu familiar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nunca =1, Rara vez =2, Algunas veces=3, Bastantes veces = 4, Casi siempre =5

Anexo 8: CUESTIONARIO PARA EL/LA CUIDADOR/A

Por favor, ordene del 1 al 6 los siguientes síntomas del/la paciente según la dificultad que le suponga a usted como cuidador. Otorgue un 1 a aquel aspecto que menos carga le suponga y un 6 a aquel aspecto que le conlleve mayor dificultad en su día a día:

- Debilidad en los brazos
- Debilidad en las piernas
- Problemas para respirar
- Problemas para tragar
- Dificultad en la comunicación
- Trastornos de memoria o conducta

Anexo 9: CONSENTIMIENTO INFORMADO

Hoja de información al paciente

Recogida, registro y utilización de datos clínicos y material biológico excedente del proceso asistencial para investigación biomédica y su conservación en una colección de pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica y otras enfermedades de Neuronas Motoras

Descripción y objetivos del procedimiento

Usted ha sido remitido a la Unidad de Patología Neuromuscular del Servicio de Neurología del Hospital U. Virgen de Valme para participar en una investigación cuya finalidad es progresar en el conocimiento de diferentes aspectos de las enfermedades como su prevención, diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

Esta investigación biomédica requiere la recogida de datos clínicos y muestras biológicas de los pacientes o donantes para su análisis y la obtención de conclusiones.

En este sentido las muestras obtenidas durante el proceso asistencial, una vez utilizadas con esta finalidad, resultan también útiles y necesarias para la investigación. De hecho, muchos de los avances científicos obtenidos en los últimos años en medicina son fruto de este tipo de estudios.

De acuerdo con las normas de bioética y la legislación vigente solicitamos su autorización para utilizar en investigación la información clínica y el material biológico sobrante de las pruebas que, como parte del actual proceso asistencial, se le han realizado o se le van a realizar. Siguiendo lo establecido por la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica, la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos Personales, y sus normas de desarrollo, le solicitamos que lea detenidamente este documento de información y el consentimiento informado que se le adjunta al final para su firma.

Finalidad de la línea de investigación.

Buena parte de la investigación y de los avances científicos realizados en el estudio de las Enfermedades de Neuronas Motoras se sustenta sobre un conocimiento preciso de las diferentes presentaciones clínicas o necesita correlacionar datos de laboratorio con características clínicas, datos electrofisiológicos, analíticos, radiológicos o patológicos de los sujetos afectados.

Muestras biológicas e información asociada. *En ningún caso se le practicarán más pruebas de las necesarias ni ninguna prueba experimental sin su consentimiento.*

Durante la entrevista de la primera visita y siguientes el Neurólogo/a que le atenderá le realizará diversas preguntas y una exhaustiva exploración neurológica. Los datos recogidos durante la primera y siguientes visitas, así como los datos de los estudios analíticos o exploraciones complementarias realizadas tienen la finalidad de determinar un diagnóstico lo más preciso posible o una evaluación de determinadas funciones que pueden ayudar en el proceso diagnóstico o la toma de decisiones terapéuticas.

Todos los datos clínicos, analíticos y de las exploraciones complementarias resultantes de estas evaluaciones son **estrictamente confidenciales** y su uso restringido al personal sanitario que le atenderá durante todo el proceso. Como tales serán recogidos en su Historia Clínica y serán sometidos a las medidas, normas y procedimientos establecidos para garantizar su seguridad, confidencialidad, disponibilidad, fiabilidad e integridad de éstos, de acuerdo a la normativa de referencia de protección de datos. Siendo el responsable de la seguridad, la finalidad, el contenido y el uso del tratamiento de datos el Sistema Andaluz de Salud. Los datos serán de uso restringido al estudio de su proceso, pudiendo ser únicamente comunicados al paciente y a quien éste decida.

La intención es incorporar los datos clínicos y de estos estudios recogidos durante el proceso diagnóstico y evolutivo a una base de datos propia. En la base también se incorporarán datos de alguna de las exploraciones complementarias realizadas.

Se guardará y dispondrá del material biológico sobrante que se le extraiga durante el proceso asistencial (muestras de sangre, líquidos biológicos y/o tejidos) para realizar estudios de investigación biomédica dentro de la línea de investigación anteriormente descrita, sin que este hecho le cause molestias adicionales. La donación de muestras excedentes de este proceso

asistencial no impedirá que usted o su familia puedan usarlas, cuando sea necesario por motivos de salud, siempre que estén disponibles. La información asociada al estudio se custodiará en el Laboratorio de Enfermedades Neuromusculares en las condiciones y garantías de calidad y seguridad que exige la legislación vigente. En caso de ser necesaria alguna muestra adicional, la institución sanitaria se podría poner en contacto con usted para solicitarle nuevamente su colaboración.

La utilización de las muestras biológicas para una finalidad distinta a la expresada habrá de ser expresamente autorizada por usted en un nuevo documento de consentimiento.

En cualquier caso, recibirá información detallada de cualquier resultado que se obtenga y, significativamente, de los que puedan ser relevantes para su salud o la de su familia, de la cual podrá ser partícipe quien usted decida, igualmente que de las opciones terapéuticas o diagnósticas que le sean ofrecidas.

A partir de las muestras donadas, en los casos en que la investigación lo requiera, se puede realizar estudios genéticos, y a partir de ellos se puede obtener información acerca de su salud y la de sus familiares. Siempre se actuará velando por la protección de esta información. Usted tiene derecho a conocer los datos genéticos clínicamente relevantes que se obtengan a partir del análisis de las muestras donadas, siempre que así lo desee y lo solicite. El personal responsable de la investigación le ofrecerá la posibilidad de un consejo genético en el caso de ser necesario. La información que se obtenga podría ser relevante también para sus familiares. Si fuera este el caso, es decisión personal suya informar a dichos familiares –algo que nosotros le aconsejamos– con el fin de que, si ellos lo desean, puedan ser estudiados y valorar así cuál es su riesgo personal y sus opciones de salud en un futuro.

Protección de datos y confidencialidad. *Las muestras se conservarán codificadas.*

Todos los datos clínicos, demográficos o resultados de pruebas complementarias recogidos en la base de datos son **estrictamente confidenciales** y serán registrados en una base segura y con acceso restringido.

Los datos personales que se recojan serán obtenidos, tratados y almacenados cumpliendo en todo momento el deber de secreto, de acuerdo con la legislación vigente en materia de protección de datos de carácter personal. La identificación de las muestras será sometida a un proceso de codificación. Serán registrados con un número de identificación lo que permite controlar el acceso a los archivos que contienen datos personales, y garantizar así el derecho a la intimidad. Tan sólo el personal sanitario o investigador autorizado tiene acceso a los datos. Únicamente el responsable de la colección podrá relacionar su identidad con los citados códigos. En ningún caso su nombre aparecerá en informes o trabajos científicos que se puedan derivar del proyecto de investigación. Ninguno de los datos registrados se podrá utilizar para otros fines que los descritos en este documento sin la aprobación explícita del Comité Ético de Investigación Clínica. Los datos clínicos y la información de las muestras biológicas de los donantes pasarán a formar parte del registro de pacientes con Enfermedades de la Neuron Motor del Hospital Universitario de Valme. La persona responsable de la custodia es la Dra. R. Yolanda Morgado, de la Unidad de Enfermedades Neuromusculares. Dichos datos serán tratados con la única y exclusiva finalidad de llevar a cabo la investigación biomédica que usted haya autorizado. Usted podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y objeción, así como obtener información sobre el uso de sus muestras dirigiéndose a:

Responsable de la línea de investigación. Dra. R. Yolanda Morgado Linares
Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Valme
E-mail rosaliay.morgado.sspa@juntadeandalucia.es

En caso de no autorizar la incorporación de sus datos al registro para la investigación biomédica, se garantiza que su proceso asistencial no se verá alterado en ningún sentido, y que una vez completado el proceso diagnóstico o terapéutico, los datos no serán registrados para su posible uso en investigación. Así mismo, usted podrá retirar esta autorización en cualquier momento, sin ningún tipo de perjuicio y los datos serán eliminados de los archivos.

Carácter altruista de la donación. *La cesión de muestras biológicas que usted realiza es gratuita.*

Usted no obtendrá ningún beneficio económico directo por su participación en los estudios de investigación, ni tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que puedan conseguirse como resultado de la investigación biomédica.

Participación voluntaria.

Su participación es totalmente voluntaria. Si firma el consentimiento informado, confirmará que desea participar. Puede negarse a participar o retirar su consentimiento en cualquier momento posterior a la firma sin tener que explicar los motivos y esto no repercutirá negativamente en su asistencia médica, presente o futura.

Puede revocar, total o parcialmente, el consentimiento otorgado del que deja constancia en el presente documento, en cualquier momento, sin necesidad de justificarse y sin que tal decisión incidiera en la asistencia que debiera recibir, en cuyo caso se destruirán con la mayor celeridad las muestras, análisis, informes y, en general, cualquier otro dato derivado del estudio.

Si en un futuro usted quisiera anular su consentimiento, sus muestras biológicas serían destruidas y los datos asociados a las mismas serían retirados del registro. También podría solicitar la anonimización de las muestras, en cuyo caso se eliminaría la relación entre su material biológico y sus datos clínicos y personales. Los efectos de esta cancelación o anonimización no se podrían extender a la investigación que ya se hubiera llevado a cabo. Los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición puede ejercitarlos ante la Dra./Investigadora R. Yolanda Morgado que le informa.

Destino de las muestras tras su utilización en esta línea de investigación.

Los estudios de investigación asociados a la presente línea se llevarán a cabo en Laboratorio de Enfermedades Neuromusculares del Instituto de Biomedicina de Sevilla donde se conservarán las muestras biológicas y los datos clínicos asociados a las mismas hasta su extinción.

Una vez finalizada la línea de investigación, es posible que existan muestras sobrantes. En relación a las mismas, se le ofrecen las siguientes opciones, de entre las cuales usted ha de elegir:

- A. La destrucción de la muestra sobrante
- B. La anonimización de la muestra para usos posteriores
- C. Posterior uso de la muestra, incluso por un tercero, mediante cesión gratuita, para lo cual se le solicitará un nuevo consentimiento con tal finalidad.

Por favor, pregunte al personal sanitario que le ha comunicado esta información sobre cualquier duda que pueda tener, ahora o en el futuro, en relación con este consentimiento. Asimismo, puede comentar sus dudas con su médico, quien le pondrá en contacto con el personal sanitario autorizado.

Muchas gracias por su colaboración.

Sr. / Sra.
DNI..... (nombre y apellidos del paciente)

Manifiesto que he sido informado por el
Dr./a.....
DNI..... de la naturaleza del programa para el cual se solicita
mi autorización.

Autorizo al investigador responsable para el registro y la utilización de la información clínica y asistencial de mi historia clínica, así como los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de imagen; autorizo, igualmente, el almacenamiento y utilización de las muestras de material biológico obtenidas (ADN), con la finalidad de llevar a cabo proyectos de investigación biomédica asociados a la línea de investigación referida, siempre que estos cuenten con la obligada aprobación del Comité de Ética de Investigación competente.

Entiendo que los datos pueden ser utilizados única y exclusivamente para la investigación en el conocimiento de estas enfermedades, y que, por su parte, el equipo médico se compromete a guardar el anonimato de todos los datos obtenidos.

Finalmente, considero que la información me ha sido dada de forma comprensible y mis preguntas han sido contestadas, por lo cual he decidido voluntariamente dar la autorización para realizar la inclusión de mis datos en la base de datos.

Designa a D./Dña. _____, con
DNI _____ como partícipe de los resultados que se obtengan y de
cuantas indicaciones sean establecidas por el equipo asistencial que le atiende.

Confirmando que:

1. Autorizo a que el excedente de material biológico utilizado para pruebas diagnósticas y la información clínica, o de estudios complementarios, asociada se utilice para la línea de investigación arriba indicada.

Si__ No__

2. Si hubiese excedente de muestra una vez finalizada la línea de investigación, afirmo haber sido informado sobre las opciones de destino al finalizar la misma.

A este respecto,

Solicito la destrucción de la muestra sobrante _____

Solicito la anonimización de la muestra para usos posteriores _____

3. Es poco probable que la información derivada de este estudio tenga implicaciones directas para su salud o la toma de decisiones. No obstante, en el caso de identificarse una alteración genética responsable de la patología ¿desearía ser informado?

Si__ No__

La notificación de resultados se acompañará de un consejo genético sobre el significado y posibles repercusiones de los resultados. En el caso de que del estudio se derivasen resultados de interés para otros miembros de mi familia, éstos podrán solicitar voluntariamente la realización del estudio. ¿accedería que fuese informada alguna persona de su familia en el caso de solicitarlo ésta?

Si__ No__

4. Autorizo a compartir la información con otro equipo investigador siempre que toda la información que pueda identificarme sea eliminada y la muestra sea anónima.

Si__ No__

5. Autorizo a ser contactado en el futuro para la solicitud de datos o muestras biológicas adicionales en el caso de ser necesario.

Si__ No__

En.....,a.....

Firmas

Nombre del paciente y nº DNI Facultativo, nombre y nº de colegiado (o el de su representante legal)

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña..... , de forma libre y consciente he decidido retirar el consentimiento para este estudio.

En.....,a.....

Firmas

Nombre del paciente y nº DNI Facultativo, nombre y nº de colegiado (o el de su representante legal)

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Grad, L. I., Rouleau, G. A., Ravits, J. & Cashman, N. R. Clinical Spectrum of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **7**, 1–16 (2017).
2. The nervous system of the human body: As explained in a series of papers read before the Royal Society of London (3rd ed. with additions). *Nerv. Syst. Hum. body As Explain. a Ser. Pap. read before R. Soc. London (3rd ed. with Addit.* **9**, 96–143 (1840).
3. Woolley, S. C. & Strong, M. J. Frontotemporal Dysfunction and Dementia in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurol. Clin.* **33**, 787–805 (2015).
4. Beeldman, E. *et al.* The cognitive profile of ALS: A systematic review and meta-analysis update. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **87**, 611–619 (2016).
5. McGeer, P. L. & Steele, J. C. The ALS/PDC syndrome of Guam: Potential biomarkers for an enigmatic disorder. *Prog. Neurobiol.* **95**, 663–669 (2011).
6. Gajdusek DC, S. A. Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonian syndromes in high incidence among the Auyu and Jakai people of West New Guinea. *Neurology* **32**, 107–26 (1982).
7. Garruto, R. M., Yanagihara, R. & Gajdusek, D. C. Disappearance of high-incidence amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia on Guam. *Neurology* **35**, 193–193 (1985).
8. Okumiya, K. *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism in Papua, Indonesia: 2001-2012 survey results. *BMJ Open* **4**, 1–14 (2014).
9. Steele, J. C. & McGeer, P. L. The ALS/PDC syndrome of Guam and the cycad hypothesis. *Neurology* **70**, 1984–1990 (2008).
10. Marin, B. *et al.* Variation in world wide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.* **46**, 57–74 (2017).
11. Xu, L. *et al.* Global variation in prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurol.* **267**, 944–953 (2020).
12. Camacho, A., Esteban, J. & Paradas, C. Informe de la Fundación Del Cerebro sobre el impacto social de la esclerosis lateral amiotrófica y las enfermedades neuromusculares. *Neurología* **33**, 35–46 (2018).
13. Barceló, M. A. *et al.* Estimation of the prevalence and incidence of motor neuron diseases in two Spanish regions: Catalonia and Valencia. *Sci. Rep.* **11**, 1–15 (2021).
14. Logroscino, G. *et al.* Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **81**, 385–390 (2010).
15. Gordon, P. H. *et al.* Incidence of amyotrophic lateral sclerosis among American Indians and Alaska natives. *JAMA Neurol.* **70**, 476–80 (2013).
16. Hardiman, O. *et al.* The changing picture of amyotrophic lateral sclerosis: Lessons from European registers. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **88**, 557–563 (2017).

17. Chiò, A. *et al.* Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology* **41**, 118–130 (2013).
18. Cronin, Simon; Hardiman, Orla; Traynor J, B. Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review. *Neurology* **68**, 1002–1007 (2007).
19. Worms, P. M. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *J Neurol Sci* **191**, 3–9 (2001).
20. Longinetti, E. & Fang, F. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: an update of recent literature. *Curr. Opin. Neurol.* **32**, 771–776 (2019).
21. Logroscino, G. & Piccininni, M. Amyotrophic lateral sclerosis descriptive epidemiology: The origin of geographic difference. *Neuroepidemiology* **52**, 93–103 (2019).
22. Alonso, V. *et al.* Increase in motor neuron disease mortality in Spain: Temporal and geographical analysis (1990–2005). *Amyotroph. Lateral Scler.* **12**, 192–198 (2011).
23. Rechtman, L., Jordan, H., Wagner, L., Horton, D. K. & Kaye, W. Racial and ethnic differences among amyotrophic lateral sclerosis cases in the United States. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **16**, 65–71 (2015).
24. Gundogdu, B., Al-Lahham, T., Kadlubar, F., Spencer, H. & Rudnicki, S. A. Racial differences in motor neuron disease. *Amyotroph Lateral Scler Front. Degener* **15**, 114–118 (2014).
25. Zaldivar, T. *et al.* Reduced frequency of ALS in an ethnically mixed population: A population-based mortality study. *Neurology* **72**, 1640–1645 (2009).
26. Rojas-Garcia, R. *et al.* No evidence for a large difference in ALS frequency in populations of African and European origin: A population based study in inner city London. *Amyotroph. Lateral Scler.* **13**, 66–68 (2012).
27. Hardiman, O., Berg, L. H. Van Den & Kiernan, M. C. Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.* **7**, 639–649 (2011).
28. Al-Chalabi, A. & Hardiman, O. The epidemiology of ALS: A conspiracy of genes, environment and time. *Nat. Rev. Neurol.* **9**, 617–628 (2013).
29. Zufiría, M. *et al.* ALS: A bucket of genes, environment, metabolism and unknown ingredients. *Prog. Neurobiol.* **142**, 104–129 (2016).
30. Chiò, A. *et al.* The multistep hypothesis of ALS revisited. *Neurology* **91**, e635–e642 (2018).
31. Al-Chalabi, A. *et al.* Analysis of amyotrophic lateral sclerosis as a multistep process: A population-based modelling study. *Lancet Neurol.* **13**, 1108–1113 (2014).
32. Brenner, D. & Weishaupt, J. H. Update on amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Curr. Opin. Neurol.* **32**, 735–739 (2019).
33. Weishaupt, J. H., Hyman, T. & Dikic, I. Common Molecular Pathways in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia. *Trends Mol. Med.* **22**, 769–783 (2016).

34. D R Rosen 1 , T Siddique, D Patterson, D A Figlewicz, P Sapp, A Hentati, D Donaldson, J Goto, J P O'Regan, H X Deng, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* **362**, 59–62 (1993).
35. Nguyen, H. P., Van Broeckhoven, C. & van der Zee, J. ALS Genes in the Genomic Era and their Implications for FTD. *Trends Genet.* **34**, 404–423 (2018).
36. White, M. A. & Sreedharan, J. Amyotrophic lateral sclerosis: Recent genetic highlights. *Curr. Opin. Neurol.* **29**, 557–564 (2016).
37. Ikenaga, C. et al. Phenotypic diversity in an international Cure VCP Disease registry. *Orphanet J. Rare Dis.* **15**, 1–9 (2020).
38. Collection, S. et al. Genome-wide Analyses Identify KIF5A as a Novel ALS Gene. *Neuron* **97**, 1268–1283 (2018).
39. Wilke, C. et al. Beyond ALS and FTD: the phenotypic spectrum of TBK1 mutations includes PSP-like and cerebellar phenotypes. *Neurobiol. Aging* **62**, 244.e9–244.e13 (2018).
40. DeJesus-Hernandez, M. et al. Expanded GGGGCC Hexanucleotide Repeat in Noncoding Region of C9ORF72 Causes Chromosome 9p-Linked FTD and ALS. *Neuron* **72**, 245–256 (2011).
41. Benatar, M. et al. Presymptomatic ALS genetic counseling and testing Experience and recommendations. *Neurology* **86**, 2295–2302 (2016).
42. Spencer, P. S. et al. Kampō medicine and Muro disease (Amyotrophic Lateral Sclerosis and Parkinsonism-Dementia Complex). *eNeurologicalSci* **18**, 100230 (2020).
43. Spencer, P. S., Palmer, V. S. & Kisby, G. E. Western Pacific ALS-PDC: Evidence implicating cycad genotoxins. *J. Neurol. Sci.* **419**, 1–19 (2020).
44. Kamel, F. et al. Pesticide exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology* **33**, 457–462 (2012).
45. Bonvicini, F., Marcello, N., Jessica, M., Vladimiro, P. & Marco, V. Exposure to pesticides and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Ann Ist Super Sanità* **46**, 284–287 (2010).
46. Povedano, M., Saez, M., Martínez-Matos, J. A. & Barceló, M. A. Spatial Assessment of the Association between Long-Term Exposure to Environmental Factors and the Occurrence of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Catalonia, Spain: A Population-Based Nested Case-Control Study. *Neuroepidemiology* **51**, 33–49 (2018).
47. Bermudo Fuenmayor, S; Serrano Castro, P.J., Quiroga Subirana, P. Environmental exposure to pesticides and Amyotrophic Lateral Sclerosis in the South of Spain. *Neurologia* 1–6 (2021)
doi:<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.01.013>.
48. Nowicka, N., Juranek, J., Juranek, J. K. & Wojtkiewicz, J. Risk factors and emerging therapies in amyotrophic lateral sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, (2019).
49. Brown, R. H. & Al-Chalabi, A. Amyotrophic lateral sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **377**,

- 162–172 (2017).
50. Hardiman, O. *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **3**, 1–19 (2017).
 51. Gallo, V. *et al.* Prediagnostic body fat and risk of death from amyotrophic lateral sclerosis: The EPIC cohort. *Neurology* **80**, 829–838 (2013).
 52. Pape, J. A. & Grose, J. H. The effects of diet and sex in amyotrophic lateral sclerosis. *Rev. Neurol. (Paris)*. **176**, 301–315 (2020).
 53. Beard JD, Engel LS, Richardson DB, Gammon MD, Baird C, Umbach DM, Allen KD, Stanwyck CL, Keller J, Sandler DP, Schmidt S, K. F. Military Service, Deployments, and Exposures in Relation to Amyotrophic Lateral Sclerosis Etiology. *Environ. Int.* **91**, 104–115 (2016).
 54. Boddy, S. L. *et al.* The gut microbiome: a key player in the complexity of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *BMC Med.* **19**, 1–14 (2021).
 55. Ferri, A. & Coccurello, R. What is ‘hyper’ in the ALS Hypermetabolism? *Mediators Inflamm.* **2017**, 1–11 (2017).
 56. Dupuis, L., Pradat, P. F., Ludolph, A. C. & Loeffler, J. P. Energy metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* **10**, 75–82 (2011).
 57. Lyon, M. S., Wosiski-Kuhn, M., Gillespie, R., Caress, J. & Milligan, C. Inflammation, Immunity, and amyotrophic lateral sclerosis: I. Etiology and pathology. *Muscle and Nerve* **59**, 10–22 (2019).
 58. Masrori, P. & Van Damme, P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *Eur. J. Neurol.* **27**, 1918–1929 (2020).
 59. Oskarsson, B., Gendron, T. F. & Staff, N. P. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Update for 2018. *Mayo Clin. Proc.* **93**, 1617–1628 (2018).
 60. Turner, M. R. *et al.* Primary lateral sclerosis: Consensus diagnostic criteria. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **91**, 373–377 (2020).
 61. Liewluck, T. & Saperstein, D. S. Progressive Muscular Atrophy. *Neurol. Clin.* **33**, 761–773 (2015).
 62. Pradat, P. F. *et al.* Extrapyrmidal stiffness in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Mov. Disord.* **24**, 2143–2148 (2009).
 63. Desai, J. & Swash, M. Extrapyrmidal involvement in amyotrophic lateral sclerosis: Backward falls and retropulsion. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **67**, 214–216 (1999).
 64. Gamez, J. *et al.* Chorea-ballism associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. A clinical, genetic, and neuropathological study. *Mov. Disord.* **23**, 434–438 (2008).
 65. Baltadzhieva, R., Gurevich, T. & Korczyn, A. D. Autonomic impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr. Opin. Neurol.* **18**, 487–493 (2005).
 66. Piccione, E. A., Sletten, D. M., Staff, N. P. & Low, P. A. Autonomic system and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle and Nerve* **51**, 676–679 (2015).
 67. Rosenbohm, A. *et al.* Cardiac findings in amyotrophic lateral sclerosis: A

- magnetic resonance imaging study. *Front. Neurol.* **8**, 1–8 (2017).
68. Oey, P. L. *et al.* Subtle involvement of the sympathetic nervous system in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* **25**, 402–408 (2002).
 69. İşcan, D., Karaaslan, M. B., Deveci, O. S., Akıllı Eker, R. & Koç, F. The importance of heart rate variability in predicting cardiac autonomic dysfunction in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Int. J. Clin. Pract.* **75**, (2021).
 70. Choi, S. J. *et al.* Takotsubo cardiomyopathy in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* **375**, 289–293 (2017).
 71. Nübling, G. S. *et al.* Increased prevalence of bladder and intestinal dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **15**, 174–179 (2014).
 72. Salvador, A. *et al.* Urodynamic Findings in Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients With Lower Urinary Tract Symptoms: Results From a Pilot Study. *NeuroUrol. Urodyn.* **36**, (2016).
 73. Low, P. A. *et al.* Autonomic failure in Guamanian neurodegenerative disease. *Neurology* **49**, 1031–1034 (1997).
 74. Martínez, HR, Escamilla-Ocañas, CE ; Hernández-Torre, M. Non-motor neurological symptoms in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurología* **33**, 474–476 (2018).
 75. Delpont, B. *et al.* Clinical features of pain in amyotrophic lateral sclerosis: A clinical challenge. *Rev. Neurol. (Paris)*. **175**, 11–15 (2019).
 76. Chiò, A., Mora, G. & Lauria, G. Pain in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* **16**, 144–157 (2017).
 77. Hurwitz, N., Radakovic, R., Boyce, E. & Peryer, G. Prevalence of pain in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **22**, 449–458 (2021).
 78. Edge, R. *et al.* Do pain, anxiety and depression influence quality of life for people with amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease? A national study reconciling previous conflicting literature. *J. Neurol.* **267**, 607–615 (2020).
 79. Abe, Kazuo; Harutoshi, Fujimura; Keiko, Toyooka; Saburo, Sakoda; Shiro, Yorifuji; Takehiko, Y. Cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Sci.* **148**, 95–100 (1997).
 80. Pender, N., Pinto-Grau, M. & Hardiman, O. Cognitive and behavioural impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr. Opin. Neurol.* **33**, 649–654 (2020).
 81. Ringholz, G. M. *et al.* Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology* **65**, 586–590 (2005).
 82. Strong, M. J. *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **18**, 153–174 (2017).
 83. Strong, M. J. *et al.* Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis.

- Amyotroph. Lateral Scler.* **10**, 131–146 (2009).
84. Brooks, B. R., Miller, R. G., Swash, M. & Munsat, T. L. El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Other Mot. Neuron Disord.* **1**, 293–299 (2000).
 85. Costa, J., Swash, M. & De Carvalho, M. Awaji criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review. *Arch. Neurol.* **69**, 1410–1416 (2012).
 86. Rascovsky, K. *et al.* Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* **134**, 2456–2477 (2011).
 87. Benbrika, S., Desgranges, B., Eustache, F. & Viader, F. Cognitive, emotional and psychological manifestations in amyotrophic lateral sclerosis at baseline and overtime: A review. *Front. Neurosci.* **13**, 1–22 (2019).
 88. Palmieri, A. *et al.* Female gender doubles executive dysfunction risk in ALS: A case-control study in 165 patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **86**, 574–579 (2015).
 89. Elamin, M. *et al.* Cognitive changes predict functional decline in ALS: A population-based longitudinal study. *Neurology* **80**, 1590–1597 (2013).
 90. Girardi, A., MacPherson, S. E. & Abrahams, S. Deficits in Emotional and Social Cognition in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neuropsychology* **25**, 53–65 (2011).
 91. Woolley, S. C. & Rush, B. K. Considerations for Clinical Neuropsychological Evaluation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Arch. Clin. Neuropsychol.* **32**, 906–916 (2017).
 92. Goldstein, L. H. & Abrahams, S. Changes in cognition and behaviour in amyotrophic lateral sclerosis: Nature of impairment and implications for assessment. *Lancet Neurol.* **12**, 368–380 (2013).
 93. De Marchi, F. *et al.* Cognitive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis: can we predict it? *Neurol. Sci.* **42**, 2211–2222 (2021).
 94. Trojsi, F. *et al.* Theory of mind and its neuropsychological and quality of life correlates in the early stages of amyotrophic lateral sclerosis. *Front. Psychol.* **7**, 1–11 (2016).
 95. Machts, J. *et al.* Global hippocampal volume reductions and local CA1 shape deformations in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front. Neurol.* **9**, 1–9 (2018).
 96. Machts, J. *et al.* Basal ganglia pathology in ALS is associated with neuropsychological deficits. *Neurology* **85**, 1301–1309 (2015).
 97. Schreiber, H. *et al.* Cognitive function in bulbar- and spinal-onset amyotrophic lateral sclerosis: A longitudinal study in 52 patients. *J. Neurol.* **252**, 772–781 (2005).
 98. Kasper, E. *et al.* No change in executive performance in ALS patients: A longitudinal neuropsychological study. *Neurodegener. Dis.* **16**, 184–191 (2016).
 99. Roche, J. C. *et al.* A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* **135**, 847–852 (2012).

100. Govaarts, R. *et al.* The frontotemporal syndrome of ALS is associated with poor survival. *J. Neurol.* **263**, 2476–2483 (2016).
101. Bora, E. Meta-analysis of social cognition in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex* **Marzo**, 1–7 (2017).
102. Carluer, L. *et al.* Neural substrate of cognitive theory of mind impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex* **65**, 19–30 (2015).
103. Van Der Hulst, E. J., Bak, T. H. & Abrahams, S. Impaired affective and cognitive theory of mind and behavioural change in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **86**, 1208–1215 (2015).
104. Carelli, L. *et al.* Emotional processing and experience in amyotrophic lateral sclerosis: A systematic and critical review. *Brain Sci.* **11**, 1–15 (2021).
105. Zimmerman, E. K., Eslinger, P. J., Simmons, Z. & Barrett, A. M. Emotional perception deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *Cogn. Behav. Neurol.* **20**, 79–82 (2007).
106. Gillingham, S. M. *et al.* Assessing cognitive functioning in ALS: A focus on frontal lobe processes. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **18**, 182–192 (2017).
107. Trojsi, F. *et al.* Resting state fMRI correlates of Theory of Mind impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex* **97**, 1–16 (2017).
108. Radakovic, R. *et al.* Multidimensional apathy in ALS: Validation of the Dimensional Apathy Scale. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **87**, 663–669 (2016).
109. Salas, T. *et al.* Spanish Adaptation of the Dimensional Apathy Scale (DAS) in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front. Neurol.* **11**, 1–7 (2020).
110. Unglik, J. *et al.* Emotional feeling in patients suffering from amyotrophic lateral sclerosis. *Geriatr. Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.* **16**, 414–422 (2018).
111. Marconi, A. *et al.* Aggressiveness, sexuality, and obsessiveness in late stages of ALS patients and their effects on caregivers. *Amyotroph. Lateral Scler.* **13**, 452–458 (2012).
112. Brown, W. A. & Mueller, P. S. Psychological function in individuals with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Psychosom. Med.* **32**, 141–152 (1970).
113. Heidari, M. E. *et al.* Prevalence of depression among amyotrophic lateral sclerosis(ALS) patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* **287**, 182–190 (2021).
114. De Marchi, F. *et al.* Depression and risk of cognitive dysfunctions in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* **139**, 438–445 (2019).
115. Rabkin, J., Goetz, R., Murphy, J. M., Factor-Litvak, P. & Mitsumoto, H. Cognitive impairment, behavioral impairment, depression, and wish to die in an ALS cohort. *Neurology* **87**, 1320–1328 (2016).
116. de Carvalho, M. *et al.* Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin. Neurophysiol.* **119**, 497–503 (2008).
117. Shefner, J. M. *et al.* A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin. Neurophysiol.* **131**, 1975–1978 (2020).

118. Andrews, J. A. *et al.* Real-world evidence of riluzole effectiveness in treating amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **21**, 509–518 (2020).
119. Lucette, L., Gilbert, B., Nigel, L., Philippe, G. & Vincent, M. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* **347**, 1425–1431 (1996).
120. G Bensimon, L Lacomblez, V. M. A Controlled Trial of Riluzole in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **330**, 585–591 (1992).
121. Chiò, A., Mazzini, L. & Mora, G. Disease-modifying therapies in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropharmacology* **167**, (2020).
122. Group, T. W. G. on behalf of the E. (MCI-186)ALS19 S. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis : a randomised ,double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* **16**, 505–512 (2017).
123. Witzel, S. *et al.* Safety and Effectiveness of Long-term Intravenous Administration of Edaravone for Treatment of Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol.* (2022) doi:10.1001/jamaneurol.2021.4893.
124. Gold, J. *et al.* Safety and tolerability of Triumeq in amyotrophic lateral sclerosis: the Lighthouse trial. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **20**, 595–604 (2019).
125. Miller, T. *et al.* Phase 1–2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS . *N. Engl. J. Med.* **383**, 109–119 (2020).
126. Zhao, W. *et al.* Caprylic Triglyceride as a Novel Therapeutic Approach to Effectively Improve the Performance and Attenuate the Symptoms Due to the Motor Neuron Loss in ALS Disease. *PLoS One* **7**, 1–8 (2012).
127. Zhao, Z. *et al.* A ketogenic diet as a potential novel therapeutic intervention in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neurosci.* **7**, 1–10 (2006).
128. Caplliure-Llopis, J. *et al.* Therapeutic alternative of the ketogenic Mediterranean diet to improve mitochondrial activity in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): A Comprehensive Review. *Food Sci. Nutr.* **8**, 23–35 (2020).
129. Jesus S., M. *et al.* Long-term survival analysis of masitinib in amyotrophic lateral sclerosis. *Ther. Adv. Neurol. Disord.* **14**, 1–16 (2021).
130. Cudkovicz, M. *et al.* Safety and efficacy of oral levosimendan in people with amyotrophic lateral sclerosis (the REFALS study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol.* **20**, 821–831 (2021).
131. Shefner JM, Andrews JA, Genge A, Jackson C, Lechtzin N, Miller TM, Cockroft BM, Meng L, Wei J, Wolff AA, Malik FI, Bodkin C, Brooks BR, Caress J, Dionne A, Fee D, Goutman SA, Goyal NA, Hardiman O, Hayat G, Heiman-Patterson T, Heitzman D, Henderson RD, Joh, R. S. A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Dose-Ranging Trial Of Reldesemtiv In Patients With ALS. *Amyotroph Lateral Scler Front. Degener* **22**, 287–299 (2021).
132. Andersen, P. M. *et al.* EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) - revised report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.* **19**, 360–375 (2012).

133. Rodríguez Escobar, J. *et al.* Abordaje de la esclerosis lateral amiotrófica. Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud. *Minist. Sanid. Consum. y Bienestar Soc.* 1–57 (2018).
134. Barrot Cortés, E. *et al.* Documento de Consenso para la Atención a los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica: actualización 2017. *Cons. Salud* 1–157 (2017).
135. Orient-López, F., Terré-Boliart, R. & Guevara-Espinosa, D. Tratamiento neurorrehabilitador de la esclerosis lateral amiotrófica. *Rev Neurol* **43**, 549–555 (2006).
136. Traynor, B. J., 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* **74**, 1258–1261 (2003).
137. Radunovic, A., Mitsumoto, H. & Leigh, P. N. Clinical Care of Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Lancet Neurol.* **6**, 913–925 (2007).
138. Oliveira de Almeida, F. E., do Carmo Santana, A. K. & Oliveira de Carvalho, F. Multidisciplinary care in Amyotrophic Lateral Sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Neurosci.* **42**, 911–923 (2021).
139. Rolland, J. P., Myrberget, M. A. & Meisingset, T. W. The assistive device situation for ALS patients in Norway. *Occup. Ther. Int.* **2021**, (2021).
140. Bardach, J. L. Psychosocial considerations in the sexual rehabilitation of individuals with neuromuscular disease. *Semin. Neurol.* **15**, 65–71 (1995).
141. Poletti, B. *et al.* Sexuality and intimacy in ALS: Systematic literature review and future perspectives. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **90**, 712–719 (2019).
142. Wasner, M., Bold, U., Vollmer, T. C. & Borasio, G. D. Sexuality in patients with amyotrophic lateral sclerosis and their partners. *J. Neurol.* **251**, 445–448 (2004).
143. Galvin, M. *et al.* Caregiving in ALS - A mixed methods approach to the study of Burden. *BMC Palliat. Care* **15**, 1–12 (2016).
144. Norris, S. P., Likanje, M. F. N. & Andrews, J. A. Amyotrophic lateral sclerosis: update on clinical management. *Curr. Opin. Neurol.* **33**, 641–648 (2020).
145. Pinho, A. C. & Gonçalves, E. Are amyotrophic lateral sclerosis caregivers at higher risk for health problems? *Acta Med. Port.* **29**, 56–62 (2016).
146. Burke, T. *et al.* Longitudinal predictors of caregiver burden in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based cohort of patient–caregiver dyads. *J. Neurol.* **265**, 793–808 (2018).
147. Siciliano, M. *et al.* Coping strategies and psychological distress in caregivers of patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **18**, 367–377 (2017).
148. Pagnini, F. *et al.* Burden, depression, and anxiety in caregivers of people with amyotrophic lateral sclerosis. *Psychol. Heal. Med.* **15**, 685–693 (2010).
149. Kaub-Wittemer, D., Von Steinbüchel, N., Wasner, M., Laier-Groeneveld, G. & Borasio, G. D. Quality of life and psychosocial issues in ventilated patients with amyotrophic lateral sclerosis and their caregivers. *J. Pain Symptom Manage.* **26**,

- 890–896 (2003).
150. Chiò, A. *et al.* Neurobehavioral symptoms in ALS are negatively related to caregivers' burden and quality of life. *Eur. J. Neurol.* **17**, 1298–1303 (2010).
 151. Tang, S. *et al.* Caregiver burden and associated factors among primary caregivers of patients with ALS in home care: A cross-sectional survey study. *BMJ Open* **11**, 1–9 (2021).
 152. Galvin, M., Gavin, T., Mays, I., Heverin, M. & Hardiman, O. Individual quality of life in spousal ALS patient-caregiver dyads. *Health Qual. Life Outcomes* **18**, 1–13 (2020).
 153. O'Brien, M. R. & Clark, D. Spirituality and/or religious faith: A means for coping with the effects of amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease? *Palliat. Support. Care* **13**, 1603–1614 (2015).
 154. Friedlander, J. W. & Kesert, B. H. The role of psychosis in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J. Nerv. Ment. Dis.* **107**, 243–250 (1948).
 155. Beswick, E. *et al.* A systematic review of non-motor symptom evaluation in clinical trials for amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* **269**, 411–426 (2022).
 156. Van Den Berg, L. H. *et al.* Revised Airlie House consensus guidelines for design and implementation of ALS clinical trials. *Neurology* **92**, E1610–E1623 (2019).
 157. Simmons, Z. Patient-Perceived Outcomes and Quality of Life in ALS. *Neurotherapeutics* **12**, 394–402 (2015).
 158. Taylor, B. Sexuality, intimacy and motor neurone disease: matters of concern. *Br. J. Neurosci. Nurs.* **10**, 242–251 (2014).
 159. Campos, T. S. *et al.* Spanish adaptation of the revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS-R). *Amyotroph. Lateral Scler.* **11**, 475–477 (2010).
 160. Mora, J. S. *et al.* Spanish adaptation of the edinburgh cognitive and behavioral amyotrophic lateral sclerosis screen (ECAS). *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **19**, 74–79 (2018).
 161. Poletti, B. *et al.* Cognitive-behavioral longitudinal assessment in ALS: the Italian Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS screen (ECAS). *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **19**, 387–395 (2018).
 162. Gorno-Tempini, M. L. *et al.* Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* **76**, 1006–1014 (2011).
 163. Sánchez, F. *et al.* Diseño y validación del cuestionario de Función Sexual de la Mujer (FSM). *Aten. Primaria* **34**, 286–292 (2004).
 164. Herrero, M. J. *et al.* A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen. Hosp. Psychiatry* **25**, 277–283 (2003).
 165. Quintana, J. M. *et al.* Evaluation of the psychometric characteristics of the Spanish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr. Scand.* **107**, 216–221 (2003).
 166. Carmen Terol-Cantero, M., Cabrera-Perona, V. & Martín-Aragón, M. Revisión de

- estudios de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD) en muestras españolas. *An. Psicol.* **31**, 494–503 (2015).
167. Martín Carrasco, M. *et al.* Adaptación para nuestro medio de la escala de sobrecarga del cuidador (Caregiver Burden Interview) de Zarit. *Rev. Gerontol.* **6**, 338–345 (1996).
 168. Chiò, A. *et al.* Cognitive impairment across ALS clinical stages in a population-based cohort. *Neurology* **93**, E984–E994 (2019).
 169. Agarwal, S. *et al.* Motor cortical excitability predicts cognitive phenotypes in amyotrophic lateral sclerosis. *Sci. Rep.* **11**, 1–9 (2021).
 170. Cividini, C. *et al.* Amyotrophic Lateral Sclerosis' Frontotemporal Dementia: Shared and Divergent Neural Correlates Across the Clinical Spectrum. *Neurology* **98**, E402–E415 (2022).
 171. Devenney, E. M. *et al.* Factors That Influence Non-Motor Impairment Across the ALS-FTD Spectrum: Impact of Phenotype, Sex, Age, Onset and Disease Stage. *Front. Neurol.* **12**, 1–12 (2021).
 172. Crockford, C. *et al.* ALS-specific cognitive and behavior changes associated with advancing disease stage in ALS. *Neurology* **91**, E1370–E1380 (2018).
 173. Machts, J. *et al.* Memory deficits in amyotrophic lateral sclerosis are not exclusively caused by executive dysfunction: A comparative neuropsychological study of amnesic mild cognitive impairment. *BMC Neurosci.* **15**, 1–7 (2014).
 174. Shah, J. S., Pedraza, O., Festic, E. & Oskarsson, B. The relationship between ventilatory function and cognitive and behavioral impairment in ALS. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **22**, 62–67 (2021).
 175. Rusina, R., Vandenberghe, R. & Bruffaerts, R. Cognitive and behavioral manifestations in als: Beyond motor system involvement. *Diagnostics* **11**, 1–11 (2021).
 176. Montuschi, A. *et al.* Cognitive correlates in amyotrophic lateral sclerosis: A population-based study in Italy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **86**, 168–173 (2015).
 177. Tay, J., Morris, R. G. & Markus, H. S. Apathy after stroke: Diagnosis, mechanisms, consequences, and treatment. *Int. J. Stroke* **16**, 510–518 (2021).
 178. Mele, B. *et al.* Diagnosis, treatment and management of apathy in Parkinson's disease: a scoping review. *BMJ Open* **10**, e037632 (2020).
 179. Wang, Y., Ye, S., Chen, L., Tang, L. & Fan, D. Loss of appetite in patients with amyotrophic lateral sclerosis is associated with weight loss and anxiety/depression. *Sci. Rep.* **11**, 1–7 (2021).
 180. Carvalho, T. L. *et al.* Depression and anxiety in individuals with amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy* **38**, 1–5 (2016).
 181. Thakore, N. J. & Piro, E. P. Depression in ALS in a large self-reporting cohort. *Neurology* **86**, 1031–1038 (2016).
 182. De Carvalho, M. L. L., Motta, R., Battaglia, M. A. & Bricchetto, G. Urinary

- disorders in amyotrophic lateral sclerosis subjects. *Amyotroph. Lateral Scler.* **12**, 352–355 (2011).
183. Shahbazi, M., Holzberg, S., Thirunavukkarasu, S. & Ciani, G. Perceptions of sexuality in individuals with Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and their treating clinicians. *NeuroRehabilitation* **41**, 331–342 (2017).
 184. Marsden, R. & Botell, R. Discussing sexuality with patients in a motor neurone disease clinic. *Nurs. Stand. (Royal Coll. Nurs. (Great Britain))* **25**, 40–46 (2010).
 185. Nasimbera, A. *et al.* Everything you always wanted to know about sex and neurology: Neurological disability and sexuality. *Arq. Neuropsiquiatr.* **76**, 430–435 (2018).
 186. Encuesta de Salud y Hábitos Sexuales 2003. *Inst. Nac. Estadística* 1–154 (2009).
 187. Dekker, A., Matthiesen, S., Cerwenka, S. & Briken, P. Health, Sexual Activity, and Sexual Satisfaction. *Dtsch. Arztebl. Int.* **117**, 645–652 (2020).
 188. Mella S, C., Oyanedel S, J. C., Vargas S, S. & de Ugarte L, N. Salud sexual en Chile: una aproximación descriptiva al comportamiento y la satisfacción sexual de los chilenos. *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.* **80**, 289–296 (2015).
 189. Wang, V. *et al.* Sexual health and function in later life: A population-based study of 606 older adults with a partner. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* **23**, 227–233 (2015).
 190. Atkins, L., Brown, R. G., Leigh, P. N. & Goldstein, L. H. Marital relationships in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler.* **11**, 344–350 (2010).
 191. Eshmawey, M. Sexuality and Neurodegenerative Disease: An Unmet Challenge for Patients, Caregivers, and Treatment. *Neurodegener. Dis.* **21**, 63–73 (2022).
 192. Nogueira, M. M. L. *et al.* Perception of change in sexual activity in Alzheimer’s disease: Views of people with dementia and their spouse-caregivers. *Int. Psychogeriatrics* **29**, 185–193 (2017).
 193. Anneser, J. M. H., Jox, R. J. & Borasio, G. D. Inappropriate sexual behaviour in a case of ALS and FTD: Successful treatment with sertraline. *Amyotroph. Lateral Scler.* **8**, 189–190 (2007).
 194. Albert, S. C., Eduardo Martinelli, J. & Costa Pessoa, M. S. Dementia and its impacts on the intimate, sexual couple relationship: A systematic review of qualitative research studies. *Dementia* **21**, 1449–1466 (2022).
 195. Krivickas, L. S., Shockley, L. & Mitsumoto, H. Home care of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J. Neurol. Sci.* **152**, 82–89 (1997).
 196. Burke, T., Elamin, M., Galvin, M., Hardiman, O. & Pender, N. Caregiver burden in amyotrophic lateral sclerosis: a cross-sectional investigation of predictors. *J. Neurol.* **262**, 1526–1532 (2015).
 197. Tremolizzo, L. *et al.* Behavioural but not cognitive impairment is a determinant of caregiver burden in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur. Neurol.* **75**, 191–194 (2016).
 198. Caga, J., Hsieh, S., Lillo, P., Dudley, K. & Mioshi, E. The Impact of Cognitive and Behavioral Symptoms on ALS Patients and Their Caregivers. *Front. Neurol.* **10**, 1–7 (2019).

199. Bruletti, G. *et al.* A two-year longitudinal study on strain and needs in caregivers of advanced ALS patients. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* **16**, 187–195 (2015).
200. Rabkin, J. G., Albert, S. M., Rowland, L. P. & Mitsumoto, H. How common is depression among ALS caregivers? A longitudinal study. *Amyotroph. Lateral Scler.* **10**, 448–455 (2009).