

IMPACTO DE LA GASTROSTOMÍA PERCUTÁNEA EN LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

C. Caballero-Eraso^{1,2}, C. López Ramírez¹, M.I. Asensio Cruz^{1,2}, F. Puig Sánchez¹, E. Barrot Cortés¹, L. Jara Palomares^{1,2}.

¹Unidad Médico Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

²CIBERES, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Artículo elaborado gracias a la Beca Neumosur N°1/2014.

RESUMEN

Introducción: La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad del sistema nervioso central caracterizada por una degeneración progresiva de las neuronas motoras con un pronóstico devastador. En la actualidad no disponemos de biomarcadores definidos de pronóstico/supervivencia. El objetivo primario de nuestro estudio es valorar el impacto en la supervivencia de la realización de Gastrostomía Percutánea (PG) en pacientes con ELA. Como objetivo secundario, analizamos otras variables o biomarcadores que pudiesen influir de forma directa o indirecta en la mortalidad de estos pacientes.

Material y métodos: Estudio realizado en el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla de pacientes con ELA incluidos en un registro prospectivo en el periodo comprendido desde 2008 hasta 2018. Se recogieron datos clínicos, analíticos y de función pulmonar relevantes. Hemos realizado un análisis del impacto en la supervivencia de las variables descritas. Para el análisis bivalente utilizamos el método Chi-cuadrado para las variables cualitativas y ANOVA para las variables cuantitativas. Aquellas variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas se analizaron en el modelo multivariante, mediante el análisis de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados: Se incluyeron 95 pacientes con ELA (58 mujeres, 62%). La edad media de presentación fue de 63 años (rango: 23 - 88 años). La sintomatología más frecuente en el momento de valoración en nuestras consultas fue, disfagia (50%), disnea (28%) y sialorrea (20%).

Variables asociadas con la supervivencia: En el análisis univariante, las variables que estaban asociadas con mortalidad fueron: edad, síntomas bulbares, cefalea matutina, disfagia, disnea, ortopnea, sialorrea, fisioterapia respiratoria, Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI), la urea, el fibrinógeno, la realización de una PG, la CVF predicha y el bicarbonato, haber ingresado y el tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de la VMNI. En el análisis multivariante, las variables asociadas con una peor supervivencia fueron: cefalea (razón de riesgo [RR]: 5,48; intervalo de confianza [IC] IC 95%: 1,79 - 16,8; p = 0,003), sialorrea (RR: 2,91; IC 95%: 1,19 - 7,1 p: 0,019), la VMNI (RR: 4,61; IC 95%: 1,65 - 12,91; p = 0,004), la edad (RR: 1,05; IC 95%: 1 - 1,1; p = 0,036), los ingresos hospitalarios (RR: 3,91; IC 95%: 1,49 - 10,25; p = 0,006) y la tos asistida (RR: 3,07; IC 95%: 1,37 - 6,89; p = 0,007). Las variables asociadas con una mejor supervivencia fueron la realización de una PG (RR: 0,29; IC 95%: 0,11 - 0,76; p = 0,01) y la ortopnea (RR: 0,15; IC 95%: 0,04 - 0,54; p = 0,004)

Conclusiones: En nuestro trabajo, la realización de la PG se asoció a una mejor supervivencia en los pacientes con ELA. Asimismo, encontramos variables asociadas a una peor supervivencia (cefalea, sialorrea, la VMNI, la edad, los ingresos hospitalarios y la tos asistida). Asimismo, encontramos que los biomarcadores: PCR, creatinina, urea, hemoglobina, plaquetas o fibrinógeno) no se asociaron a mortalidad.

Palabras clave: esclerosis lateral amiotrófica, Biomarcadores, Gastrostomía percutánea, supervivencia.

ABSTRACT

Overview: Hypothesis and objectives: amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a rare neurodegenerative disease characterized by progressive motor deficits leading to severe disability and death.

The main objective of this study is to evaluate the impact on survival of the percutaneous gastrostomy in our ALS population. Our secondary objective is to analyze other variables, which could impact in survival and prognosis.

Material and methods: Study performed in the Hospital Virgen del Rocío de Sevilla in ALS patients included in a prospective database between 2008 and 2018. In the database, clinical, analytics and pulmonary function tests were included. We have performed an analysis of the variables previous mentioned in the survival of the ALS patients.

Chi-cuadrado test was used for the bivariate analysis for qualitative variables and ANOVA for quantitative variables. The variables that were statistically significant in the bivariate analysis were analyzed using multivariate test: COX test.

Results: 95 patients with ALS were included (58 women, 62%). Mean age of ALS presentation was 63 (range: 23 - 88 years). The most frequent symptoms presented when patients were evaluated in our unit were dysphagia (50%), dyspnea (28%) and sialorrhea (20%)

Variables associated with survival: In the bivariate analysis the variables that were associated with mortality were: age, bulbar symptoms, headache, dysphagia, dyspnea, sialorrhea, orthopnea, respiratory physiotherapy, Non invasive ventilation (NIV), urea, el fibrinogen, percutaneous gastrostomy (PG), force vital capacity (CVF), bicarbonate, time from diagnosis to NIV and previous hospital admission.

In the multivariate analysis, the variables associated with a poor survival were: headache (RR: 5,48; IC 95%: 1,79 - 16,8; p = 0,003), sialorrhea (RR: 2,91; IC 95%: 1,19 - 7,1 p: 0,019), NIV (RR: 4,61; IC 95%: 1,65 - 12,91; p = 0,004), age (RR: 1,05; IC 95%: 1 - 1,1; p = 0,036), previous hospital admission (RR: 3,91; IC 95%: 1,49 - 10,25; p = 0,006) and assisted cough (RR: 3,07; IC 95%: 1,37 - 6,89; p = 0,007). The variables associated with a better survival were: PG (RR: 0,29; IC 95%: 0,11 - 0,76; p = 0,01) and orthopnea (RR: 0,15; IC 95%: 0,04 - 0,54; p = 0,004).

Conclusions: In our study, PG was associated with a better survival in ALS patients. Moreover, we found some variables that were associated with a poor survival such a headache, sialorrhea, NIV, age and previous hospital admission. No analytics biomarkers were associated with mortality.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, percutaneous gastrostomy, survival.

INTRODUCCIÓN

La *Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)* es una enfermedad del sistema nervioso central, caracterizada por una degeneración progresiva de las neuronas motoras en la corteza cerebral, tronco del encéfalo y médula, cuya característica principal es la debilidad muscular que avanza hasta la parálisis. La afectación de las neuronas motoras tiene como consecuencia la neurodegeneración y la atrofia muscular. La presentación de la enfermedad es muy variable. Puede aparecer como debilidad muscular, alteraciones en el habla o la deglución o, con menor frecuencia, como debilidad de los músculos respiratorios¹.

Uno de los problemas de la ELA es la demora en el diagnóstico, dado que no existe una prueba diagnóstica específica, sino que se basa en la clínica, estudio neurofisiológico y exclusión de otras enfermedades, según los criterios de El Escorial². Por este motivo, según la guía de ELA publicada en 2011, el tiempo medio desde inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es de 18 meses³. Por este motivo, si el paciente no presenta clínica respiratoria, el tiempo desde que inicia los síntomas hasta la valoración por un neumólogo es mayor a 18 meses. Debido a la baja supervivencia de la ELA, el esfuerzo se ha centrado en aquellas medidas o tratamientos que puedan mejorarla⁴. En este sentido, en los últimos años se han publicado varios estudios que han intentado dilucidar la existencia de marcadores, tanto clínicos como analíticos, asociados al pronóstico/supervivencia de los pacientes con ELA que puedan servirnos en la práctica clínica habitual^{4, 5}. En un meta-análisis, Zhang y colaboradores centraron su búsqueda en biomarcadores analíticos, encontrando que el ácido úrico podría jugar un posible efecto protector y concluyen que existe una relación inversa entre los niveles de ácido úrico en suero y el riesgo de muerte en pacientes con ELA⁶. Un estudio retrospectivo realizado por Mandrioli y colaboradores evaluó aquellos factores asociados a una peor supervivencia, observando que la hemoglobina, el hematocrito, el ácido úrico y la urea estaban directamente relacionadas con el riesgo de muerte y traqueostomía, mientras que los triglicéridos se asociaban de manera inversa⁵. Otros trabajos se han centrado en la valoración del impacto de parámetros clínicos en la supervivencia, como el impacto de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI)⁷ y la creación de unidades multidisciplinarias en la supervivencia de pacientes con ELA⁸. Otro de los aspectos que se ha valorado con interés es el impacto de la gastrostomía percutánea (PG: percutaneous gastrostomy) en la supervivencia de estos pacientes. Una revisión de la Cochrane de 2011, concluyó que no había ensayos controlados aleatorios que compararan la eficacia de la alimentación enteral por

sonda con aquellos que continuaban comiendo por vía oral, sin alimentación enteral⁹. Posteriormente, en 2017, un estudio retrospectivo de una serie de 80 pacientes con ELA comparó la supervivencia en un grupo de pacientes con PG y sin PG y observaron que la realización de PG se asociaba con una mayor supervivencia¹⁰.

Por todo ello nos planteamos valorar el impacto en la supervivencia de la realización de PG en pacientes con ELA. Asimismo, como objetivos secundarios analizamos otras variables o biomarcadores que pudiesen influir de forma directa o indirecta en la mortalidad de estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio realizado en el *Hospital Virgen del Rocío de Sevilla*, considerando pacientes diagnosticados con ELA en el periodo comprendido desde 2008 hasta 2018. Desde 2008 nuestro centro dispone de un registro prospectivo de pacientes diagnosticados de ELA, cuyo diagnóstico se estableció de acuerdo a los criterios de El Escorial revisados². En la base de datos creada con tal fin se recogieron aquellos datos relevantes entre los que se incluyeron: edad de inicio, tiempo desde inicio de síntomas hasta valoración en consulta de neumología, diagnóstico, sexo, antecedentes familiares, sintomatología predominante (afectación bulbar, disfagia, sialorrea, disnea, ortopnea, cefalea e hipersomnolencia), movilidad reducida, uso de silla de ruedas, realización de fisioterapia respiratoria (inspirómetro, tos asistida manual, cough-assist), ventilación mecánica no invasiva (VMNI), traqueostomía, ingresos hospitalarios, oxigenoterapia, realización de PG, tratamiento con riluzole, pruebas de función pulmonar, incluyendo capacidad vital forzada (CVF), pico flujo de la tos, datos de gasometría arterial, datos analíticos (creatinina, proteína C reactiva [PCR], neutrófilos, plaquetas y fibrinógeno) y muerte (con fecha de muerte y causa atribuida de muerte). Un investigador independiente revisó la fecha de muerte y causa atribuible. La definición de las causas clínicas de muerte se basó en el historial del paciente y la información clínica.

Periódicamente se realiza una supervisión regular de los datos, verificando la exactitud, la integridad de los mismos y detectando incongruencias, en cuyo caso se revisaba la historia clínica. Los pacientes se revisaban en la consulta, al menos, cada 3 - 4 meses tal y como indican las guías¹⁰. Se definió supervivencia como el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la muerte. Asimismo, calculamos el tiempo desde inicio de síntomas hasta la fecha de valoración en consultas de neumología. La indicación para el inicio de la VMNI fue, según lo

recomendado por las guías, cuando hubo hipercapnia, ortopnea, disnea o síndrome de apneas hipopneas (SAHS) asociada a una disminución de la capacidad vital forzada (CVF) y/o caída de la CVF de al menos el 25% en decúbito¹⁰.¹¹. Se recomendó la realización de PG, si era evidente la malnutrición progresiva (pérdida de peso >10%) o el riesgo de aspiración a pesar de un manejo nutricional multidisciplinario^{11,12}.

Análisis estadístico: los resultados cuantitativos se expresaron como media y desviación estándar (en el caso de distribución normal) y los resultados cualitativos como valores absolutos y frecuencias. El tiempo hasta evento (mortalidad) se presentó mediante las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Para el análisis bivariante utilizamos el método Chi-cuadrado (o la prueba exacta de Fisher, si era necesario) para las variables cualitativas y ANOVA para las variables cuantitativas. Aquellas variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas se analizaron en el modelo multivariante, mediante el análisis de riesgos proporcionales de Cox. Consideramos estadísticamente significativo un umbral de $p < 0,05$ de dos colas (two-sides). Todos los análisis se realizaron utilizando SPSS 20 para Mac.

RESULTADOS

En el periodo de estudio se incluyeron en nuestro registro a 95 pacientes con ELA, con 58 mujeres (62%). La edad media de presentación fue de 63 años (rango: 23 - 88 años). Atendiendo a los criterios de El Escorial la mitad fueron ELA definida y la otra mitad ELA probable. Hubo 6 casos de ELA familiar (6,3%). La sintomatología más frecuente en el momento de valoración en nuestras consultas fue, disfagia (50%), disnea (28%) y sialorrea (20%). Los datos de parámetros analíticos junto a las características demográficas y clínicas se resumen en la tabla 1. El 80% realizaban tratamiento con riluzole, el 54% tenían movilidad reducida y el 37% utilizaban silla de ruedas. El 78% ($n = 74$) de los casos realizaba fisioterapia respiratoria: inspirometría incentivada (78%), tos asistida manual (47%) y/o tosedor (coughassist) (20%).

En el momento de valoración en consulta de neumología la media (\pm DE) de la capacidad vital forzada (CVF) predicha (%), la pCO_2 , la pO_2 y el HCO_3 fue de 82,6 ($\pm 26,0$), 43,6 ($\pm 9,7$), 81,8 ($\pm 13,7$) y 27,4 ($\pm 4,9$), respectivamente. En el momento de la indicación de la VMNI la media (\pm DE) de la CVF predicha (%), la pCO_2 , la pO_2 y el HCO_3 fue de 51,4 ($\pm 20,1$), 50,1 ($\pm 10,4$), 77,8 ($\pm 16,5$) y 28,8 ($\pm 5,2$), respectivamente (Tabla 2). La Figura 1 representa en un diagrama de cajas, la CVF predicha, la pCO_2 , pO_2 y el HCO_3 en la primera consulta en neumología y en el momento de la indicación de la VMNI.

El seguimiento medio de los pacientes, desde inicio de síntomas fue de 59 meses (rango: 7,3-247,8 meses). En todo el periodo de seguimiento fallecieron 45 pacientes (48%), siendo las principales causas de muerte la progresión de la enfermedad (75%), infección respiratoria (4,4%), ictus hemorrágico (4,4%) y embolia de pulmón de alto riesgo (2,2%).

Análisis univariante y multivariante de los factores asociados a mortalidad y supervivencia en pacientes con ELA: de acuerdo al análisis univariante, las variables asociadas con mortalidad fueron (Tabla 3): edad, síntomas bulbares, cefalea matutina, disfagia, disnea, ortopnea, sialorrea, fisioterapia respiratoria, tos asistida, VMNI, la urea, el fibrinógeno, la realización de una PG, la CVF predicha y el bicarbonato en la primera valoración en consultas, haber ingresado y el tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de la VMNI.

Posteriormente realizamos el análisis multivariante incluyendo aquellas variables significativas en el bivariante para ver su impacto en la supervivencia. En el modelo inicial de Cox incluimos todas las variables y en el modelo final excluimos aquellas variables que no disponían todos los pacientes (urea, fibrinógeno y bicarbonato en la primera valoración en consultas) y que dejaba a pacientes fuera del modelo. En el análisis multivariante, las variables asociadas a peor supervivencia fueron: cefalea (razón de riesgo [RR]: 5,48; intervalo de confianza [IC] IC 95%: 1,79 - 16,8; $p = 0,003$), sialorrea (RR: 2,91; IC 95%: 1,19 - 7,1 $p = 0,019$), la VMNI (RR: 4,61; IC 95%: 1,65 - 12,91; $p = 0,004$), la edad (RR: 1,05; IC 95%: 1 - 1,1; $p = 0,036$), los ingresos hospitalarios (RR: 3,91; IC 95%: 1,49 - 10,25; $p = 0,006$) y la tos asistida (RR: 3,07; IC 95%: 1,37 - 6,89; $p = 0,007$). Por el contrario, aquellos factores asociados a mejor supervivencia fueron la realización de una PG (RR: 0,29; IC 95%: 0,11 - 0,76; $p = 0,01$) y la ortopnea (RR: 0,15; IC 95%: 0,04 - 0,54; $p = 0,004$) (Tabla 4). La realización de la PG se tradujo en un incremento de la supervivencia de 8,6 meses ($p_{25} - p_{75}$: 4,2 - 16,9), y la realización de la traqueotomía incrementó la supervivencia en 12,35 meses ($p_{25} - p_{75}$: 9,6 - 15,6). La figura 2 muestra las curvas de supervivencia de aquellas variables asociadas a peor supervivencia y la Figura 3 las variables asociadas a mejor supervivencia. Posteriormente realizamos el multivariante con todas aquellas variables que influían en la supervivencia (incluyendo urea, fibrinógeno y bicarbonato en la primera valoración en consultas) obteniendo el mismo resultado.

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y analíticas de los pacientes con ELA.

	Cohorte completa (n = 95)
Hombres, n (%)	36 (37,9%)
Edad (años), media ± DE	62,5 ± 12,5
Tabaquismo activo, n (%)	20 (21,1%)
ELA familiar, n (%)	6 (6,3%)
ELA (Criterios de El Escorial)	
Definida, n (%)	47 (49,5%)
Probable, n (%)	48 (50,5%)
Síntomas	
Bulbares, n (%)	47 (49,5%)
Disfagia, n (%)	48 (50,5%)
Sialorrea, n (%)	19 (20%)
Disnea, n (%)	27 (28,4%)
Ortopnea, n (%)	17 (17,9%)
Cefalea, n (%)	11 (11,6%)
Hipersomnolencia, n (%)	10 (10,5%)
Datos analíticos	
PCR (mg/l), media ± DE	48 ± 4,8
Creatinina (mg/dl), media ± DE	0,6 ± 0,2
Leucocitos (mg/dl), media ± DE	7,2 ± 2,3
Neutrófilos (x10E9/l), media ± DE	4,4 ± 1,7
Plaquetas (x10E9/l), media ± DE	257,6 ± 6,8
Hemoglobina (g/l), media ± DE	141,7 ± 14,2
Fibrinógeno (g/l), media ± DE	5,6 ± 8,2
Urea (mg/dl), media ± DE	35,3 ± 10,9
Movilidad reducida, n (%)	51 (53,7%)
Uso silla de ruedas, n (%)	35 (36,8%)
Riluzole, n (%)	76 (80%)
VMNI, n (%)	43 (45,3%)
Traqueostomía, n (%)	4 (4,2%)
Fisioterapia, n (%)	74 (77,9%)
Inspirómetro, n (%)	74 (77,9%)
Tos asistida manual, n (%)	45 (47,4%)
Tosedor (CoughAssist), n (%)	19 (20%)
Oxigenoterapia, n (%)	15 (15,8%)
PG, n (%)	20 (21,1%)
Ingresos hospitalarios, n (%)	41 (43,2%)
Muerte, n (%)	45(47,9%)

ELA: Esclerosis lateral amiotrófica; PCR: Proteína Creativa; PG: Gastrostomía percutánea (Percutaneous gastrostomy).

Tabla 2. Datos de pruebas funcionales de los pacientes con ELA en la primera consulta en neumología y en el momento de indicación de ventilación mecánica no invasiva o tosedor.

	Primera valoración en neumología	Al inicio de VMNI
CVF (%), media ± DE	82,6 ± 26,0	51,4 ± 20,1
pCO ₂ (mmHg), media ± DE	43,6 ± 9,7	50,1 ± 10,4
pO ₂ (mmHg), media ± DE	81,8 ± 13,7	77,8 ± 16,5
HCO ₃ (mmol/l), media ± DE	27,4 ± 4,9	28,8 ± 5,2
SatO ₂ (pulsioximetría), media ± DE	95,7 ± 2,9	93,3 ± 3,5
	Primera valoración en neumología	Al inicio de indicación de tosedor
PFT basal	300,3 ± 162,8	99,4 ± 151,7

Abreviaturas: CVF: Capacidad Vital Forzada. DE: Desviación estándar. mmHg: milímetros de mercurio. PFT: Pico Flujo de la Tos. VMNI: Ventilación Mecánica no Invasiva.

Tabla 3. Análisis Bivariante.

	Sobreviven (n = 50)	Fallecen (n = 45)	Valor p
Mujer, n (%)	33 (66)	26 (57,8)	0,41
Edad (años), media ± DE	59,7 ± 12,7	65,6 ± 11,1	0,019
ELA familiar, n (%)	5 (10,4)	1 (2,2)	0,2
Síntomas bulbares, n (%)	18 (36)	29 (64,4)	0,006
Disfagia, n (%)	19 (38)	29 (64,4)	0,01
Disnea, n (%)	9 (18)	18 (40)	0,018
Ortopnea, n (%)	4 (8)	13 (28,9)	0,014
Cefalea matutina, n (%)	2 (4)	9 (20)	0,022
Hipersomnolencia diurna, n (%)	4 (8)	6 (13,3)	0,51
Dificultad para conciliación de sueño, n (%)	7 (14)	5 (11,1)	0,67
Sialorrea, n (%)	4 (8,3)	15 (34,1)	0,04
Tratamiento con Riluzole, n (%)	37 (77,1)	39 (86,7)	0,29
PCR (mg/l), media ± DE	3,61 ± 4,9	6,05 ± 8,9	0,25
Creatinina (mg/dl), media ± DE	0,7 ± 0,2	0,65 ± 0,2	0,4
Urea(mg/dl), media ± DE	32,8 ± 8,8	37,53 ± 12,6	0,042
Leucocitos (x10E9/l), media ± DE	7,1 ± 1,9	7,4 ± 2,7	0,52
Neutrófilos (x10E9/l), media ± DE	4,31 ± 1,2	4,58 ± 2,2	0,47
Hemoglobina (g/l), media ± DE	141,38 ± 14,9	141,5 ± 13,8	0,96
Plaquetas, (x10E9/l), media ± DE	260,3 ± 64,4	254,8 ± 72,3	0,7
Fibrinógeno (g/l), media ± DE	3,30 ± 0,6	7,9 ± 11,2	0,045
Fisioterapia Respiratoria, n (%)	33 (67,3)	41 (97,6)	< 0,001
Tos asistida, n (%)	15 (30)	30 (67)	< 0,001
VMNI, n (%)	11 (22)	32 (72,7)	< 0,001
Traqueostomía, n (%)	1 (2)	3 (6,7)	0,34
PG, n (%)	6 (12)	14 (31,1)	0,26
CVF (%) basal, media ± DE	91,2 ± 21,4	70,1 ± 29,4	< 0,001
pCO ₂ basal (mmHg), media ± DE	40,8 ± 7,4	45,76 ± 10,8	0,14
pO ₂ basal (mmHg), media ± DE	86,9 ± 14	77,92 ± 12,6	0,09
HCO ₃ basal (mmol/l), media ± DE	24,6 ± 2,2	29,68 ± 5,4	0,005
CVF VMNI %, media ± DE	49,7 ± 29,4	52,2 ± 15,2	0,81
pCO ₂ VMNI (mmHg), media ± DE	45,67 ± 11	51,10 ± 10,5	0,44
HCO ₃ VMNI (mmol/l), media ± DE	25,75 ± 1,3	30,08 ± 5,7	0,016
Tiempo diagnóstico VMNI, media ± DE	30,28 ± 23,2	8,66 ± 11,2	< 0,001
Ingreso, n (%)	10 (20,4%)	31 (68,9%)	< 0,001

ELA: Esclerosis lateral amiotrófica; PCR: Proteína C reactiva; VMNI: Ventilación Mecánica no Invasiva; CVF: Capacidad Vital Forzada. CVF basa: CVF en la primera valoración en consultas de neumología. CVF VMNI: CVF en el momento de indicar la VMNI. PG: Gastrostomía percutánea (Percutaneous gastrostomy).

Tabla 4. Análisis Multivariante.

	B	Exp (B)	IC 95% Inferior	Superior	Sig.
Disnea	-0,23	0,8	0,31	2,06	0,64
Cefalea matutina	1,7	5,48	1,79	16,8	0,003
Disfagia	-0,5	0,61	0,06	6,73	0,69
Sialorrea	1,07	2,91	1,19	7,1	0,019
VMNI	1,53	4,61	1,65	12,91	0,004
Edad	0,05	1,05	1	1,1	0,036
Ortopnea	-1,87	0,15	0,04	0,54	0,004
Ingresos	1,36	3,91	1,49	10,25	0,006
Síntomas bulbares	0,42	1,52	0,14	16,44	0,73
PG	-1,25	0,29	0,11	0,76	0,01
CVF (%) basal	-0,02	0,98	0,96	1	0,11
Tos asistida	1,12	3,07	1,37	6,89	0,007

VMNI: Ventilación Mecánica no Invasiva. PG: Gastrostomía percutánea (Percutaneous gastrostomy). CVF: Capacidad Vital Forzada. CVF basa: CVF en la primera valoración en consultas de neumología.

Figura 1. Diagrama de cajas y bigotes. Los extremos de la caja muestran el rango intercuartílico. La línea negra dentro de la caja indica la mediana. Los bigotes muestran los valores mínimo y máximo, y los valores extremos se sitúan fuera del diagrama. Se muestra una comparativa de la primera valoración en consulta de neumología y en el momento de la indicación de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) de la capacidad vital forzada (CVF) (A), pCO₂ (B), pO₂ (C) y HCO₃ (D).

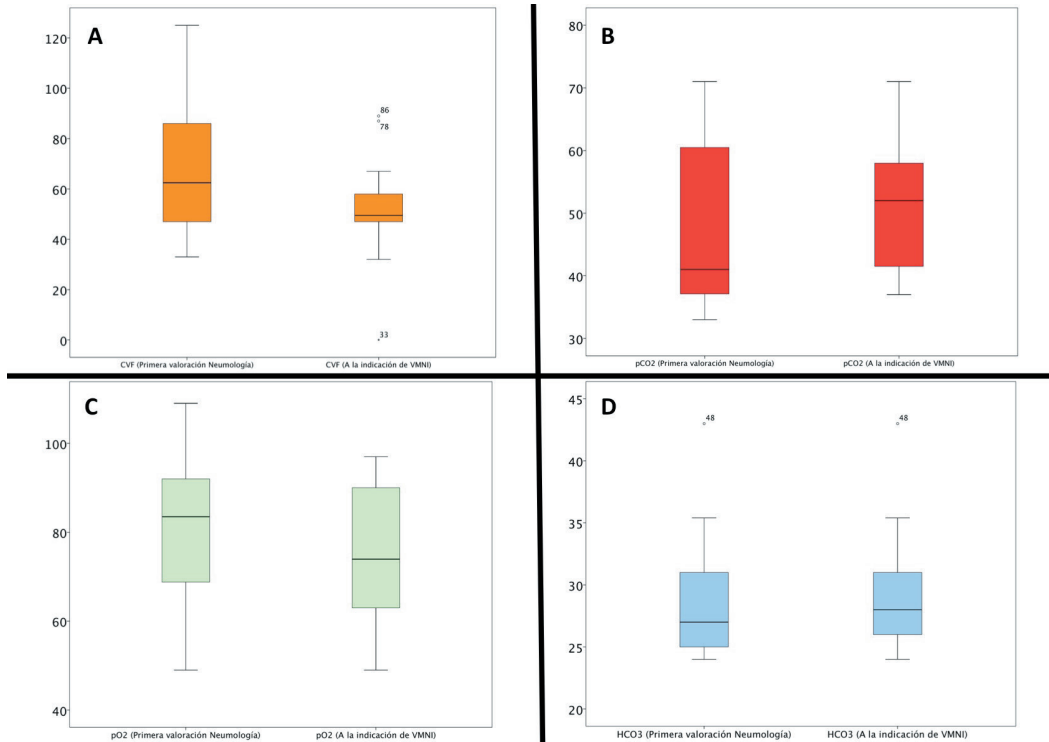


Figura 2. Curvas de supervivencia ajustadas para cada una de las variables en el modelo de Cox utilizando las variables asociadas a peor supervivencia.

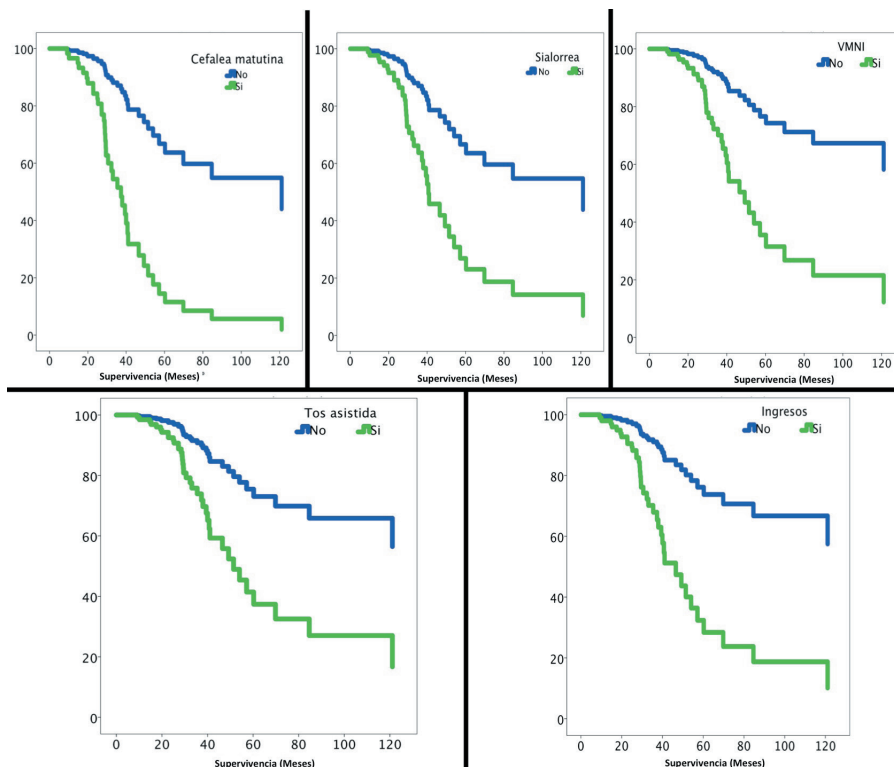
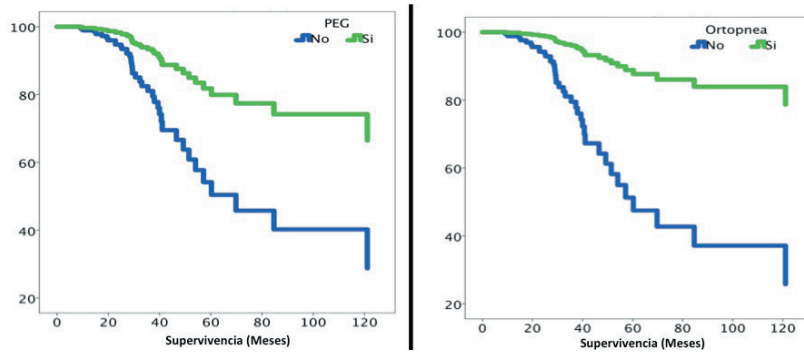


Figura 3. Curvas de supervivencia ajustadas para cada una de las variables en el modelo de Cox utilizando las variables asociadas a mejor supervivencia.



DISCUSIÓN

En nuestro trabajo, la realización de la PG se asoció a una mejor supervivencia en los pacientes con ELA. Asimismo, encontramos variables asociadas a una peor supervivencia (cefalea, sialorrea, la VMNI, la edad, los ingresos hospitalarios y la tos asistida) y a mejor supervivencia (ortopnea). Además, encontramos que los biomarcadores (PCR, creatinina, urea, hemoglobina, plaquetas o fibrinógeno) no se asociaron a mortalidad.

Los resultados de nuestro trabajo sobre la asociación entre una mejor supervivencia y la realización de la PG, coincide con otros trabajos publicados en los últimos años. En este sentido, la realización de la PG y su implicación pronóstica lo observaron Burkhardt y colaboradores¹⁰. En este estudio retrospectivo analizaron el papel de la VMNI y la PG en la supervivencia de los pacientes con ELA. Para ello analizaron 80 pacientes con ELA a los que se les practicó necropsia y observaron que los pacientes con VMNI y con PG tuvieron una mayor supervivencia. El estudio tiene como limitación que no analizó a los pacientes de forma consecutiva sino que hubo una selección de los mismos, al escoger sólo a los que tuvieron necropsia realizada en el periodo de estudio, lo que conlleva un sesgo de selección en el que probablemente se incluyeron a los más graves, ya que los más leves durante el periodo de estudio morirían menos y de esta forma estarían infra-representados en la cohorte final.

En esta línea, nuestro estudio aporta una cohorte de 95 pacientes evaluados de una manera consecutiva y sin el sesgo de selección mencionado en dicho estudio. Por otro lado, nuestros resultados concuerdan con los publicados en un metaanálisis de 2018, en el que se incluyeron 10 estudios con un total de 966 pacientes. Ninguno de estos 10 estudios fue realizado en nuestro ámbito poblacional, y la mayoría de ellos en los que se encontró una asociación entre la PG y un aumento de supervivencia presentaba una población compuesta,

principalmente por varones. En este estudio se observó que la realización de la PG presentaba un aumento en las tasas de supervivencia de 20 meses¹³. Esta mejoría en la supervivencia con la realización de la PG estaría justificada en la afectación bulbar que presentan muchos de los pacientes con ELA (en nuestro caso, un 49,5%), bien al inicio del diagnóstico, bien en fases tardías de la enfermedad. La presencia de disfagia en estos pacientes, puede dar lugar a un grado de desnutrición que influya en la evolución de la enfermedad así como en la existencia de microaspiraciones que comprometan el pronóstico del paciente, solucionándose ambos escenarios en el caso de la realización de la PG.

En el trabajo publicado por Mandrioli y colaboradores, se observó que las variables asociadas a mortalidad-realización de traqueotomía fueron la edad, demencia, clasificación del El Escorial, variación del peso (previo al diagnóstico y peso al diagnóstico), gastrostomía, VMNI, tiempo desde aparición de síntomas hasta el diagnóstico y el tratamiento con riluzole. La limitación principal de este estudio es que analizaron aquellas variables asociadas a una sola variable compuesta por mortalidad o traqueostomía⁴. Esto es una gran limitación a la hora de interpretar los resultados, en primer lugar porque la utilización de variables compuestas tienen que estar muy bien pre-establecidas previamente y, en el caso de no ser así, pueden llevar a confusión en la interpretación de los resultados, y en segundo lugar porque mientras la mortalidad es una variable perfectamente establecida, la realización de la traqueostomía depende de factores clínicos, sociales, económicos y de calidad de vida.

En nuestro estudio planteamos como objetivo secundario la existencia de otros biomarcadores o factores asociados a la mejor/peor supervivencia en pacientes con ELA. Dentro de los factores analizados, hay que destacar que, en nuestro caso, el tratamiento con riluzole no mejoró la supervivencia de nuestros pacientes. El papel del riluzole y su impacto en la supervivencia ha sido muy

debatido por muchas razones en los últimos años. El mecanismo de acción es relativamente desconocido, la ausencia de beneficio en algunos objetivos de eficacia, algunas controversias relacionadas con la eficacia del fármaco en estudios poblacionales y en la práctica habitual, y el modesto impacto en supervivencia en aquellos estudios con resultados positivos (con una media 2 - 3 meses), son algunos de los aspectos relevantes en lo que concierne a este fármaco. Aún así, es el único fármaco aprobado para el tratamiento de la ELA por la Agencia Europea del Medicamento¹².

La peor supervivencia asociada a la VMNI se podría explicar porque al tener que utilizar la VMNI indica fallo respiratorio, lo que necesariamente se asocia a mayor mortalidad, frente a aquellos pacientes con evolución más lenta y que la requieren más adelante. En este sentido, hay que tener en cuenta que en nuestro trabajo se han analizado todos los pacientes valorados en nuestra Unidad, incluyendo pacientes con esclerosis lateral primaria/secundaria, ELA clásica o ELA familiar, siendo la afectación respiratoria, la necesidad de VMNI y el pronóstico de estas entidades diferentes. Los pacientes que precisan VMNI son, con más frecuencia, los pacientes con ELA clásica, que a su vez tienen peor pronóstico. Esto justificaría el hecho de que en este grupo la VMNI se asocie a peor supervivencia. Este hallazgo también se ha encontrado en otros trabajos⁴.

Tal y como se comentó en la introducción, la búsqueda de biomarcadores predictores de mal pronóstico ha generado varios trabajos al respecto. En un estudio de base poblacional, Chio y colaboradores analizaron 712 pacientes con ELA¹⁴. Los autores encontraron que la albúmina sérica y la creatinina eran marcadores de mal pronóstico en los pacientes con ELA e indicaron que la creatinina sería un marcador de masa muscular y la albúmina un indicador del estado inflamatorio. El trabajo, aunque aporta muchos pacientes, cuenta con la limitación de que incluye muy pocas variables relevantes en el análisis bivalente y además dicotomiza las variables cuantitativas, situación muy criticada actualmente por los estadísticos. En 2017, un trabajo analizó los cambios en algunas determinaciones analíticas y su efecto en la supervivencia⁶, encontrando que la hemoglobina, el hematocrito, la urea y el ácido úrico se asociaban con la variable compuesta por muerte o traqueostomía. Este trabajo presenta la misma limitación que el comentado previamente por los mismos autores, al utilizar como objetivo una variable compuesta. Además, en este trabajo no se analizan estos parámetros junto con otras variables clínicas, pruebas funcionales o pronósticas conocidas como pueden ser la VMNI o la PG, lo que quita

validez al estudio, ya que estas asociaciones encontradas inicialmente podrían ser efecto del azar o podrían quedar fuera del modelo multivariante al introducir el resto de variables, tal y como nos sucedió en nuestro estudio con la urea y el fibrinógeno.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar es un trabajo retrospectivo, con lo que esto implica a nivel metodológico. Sin embargo, los pacientes proceden de un registro de ELA recogido de forma prospectiva. El número alto de pacientes incluidos permite analizar muchas variables de interés (clínicas y analíticas).

En conclusión, en nuestra serie encontramos que la realización de la PG se asoció con mejor supervivencia en una cohorte importante de pacientes con ELA. Una valoración adecuada en el seguimiento de estos pacientes podría optimizar el mejor momento de realización de la misma para mantener un estado nutricional adecuado, y posiblemente disminuir las broncoaspiraciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barrot Cortes, E. Barrera Chacón JM, Benítez Moya JM et al. Documento de consenso para la atención a los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica: actualización 2017. <http://hdl.handle.net/10668/2855>.
2. Brooks BR, Miller RG, Swash M et al.; World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1: 293-299.
3. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD et al.; EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2012; 19: 360-375.
4. Mandrioli J, Malerba SA, Beghi E et al.; ERRALS Group. Riluzole and other prognostic factors in ALS: a population-based registry study in Italy. *J Neurol* 2018; 265: 817-827.
5. Mandrioli J, Rosi E, Fini N et al. Changes in routine laboratory tests and survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Sci* 2017; 38: 2177-2182.
6. Zhang F, Zhang Q, Ke Y et al. Serum uric acid levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2018 Jan 18; 8(1): 1100.
7. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL et al. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2006; 5: 140-147.
8. Traynor BJ, Alexander M, Corr B et al. Effects of a multidisciplinary ALS clinic on survival. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:

1258-1261.

9. Katzberg HD, Benatar M. Enteral tube feeding for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; CD004030.
10. Burkhardt C, Neuwirth C, Sommacal A et al. Is survival improved by the use of NIV and PEG in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)? A post-mortem study of 80 ALS patients. *PLoS One* 2017; 12: e0177555.
11. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ et al.; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2009; 73: 1218-1226.
12. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND) *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (3): CD001447.
13. Fang Cui, Liuqing Sun, Jianmei Xiong et al. Therapeutic effects of percutaneous endoscopic gastrostomy on survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13(2): e0192243.
14. Chiò A, Calvo A, Bovio G et al.; Piemonte and Valle d'Aosta Register for Amyotrophic Lateral Sclerosis. Amyotrophic lateral sclerosis outcome measures and the role of albumin and creatinine: a population-based study. *JAMA Neurol* 2014; 71: 1134-1142.