Tratamiento Farmacológico, Sintomático y Específico, en la Esclerosis Lateral Amiotrófica

Dr. José Luis Muñoz Blanco, Unidad ELA-Neuromuscular, Servicio de Neurología
Jornada técnica y de divulgación sociosanitaria, ADELA
Madrid, 22 de Abril de 2015
ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Enfermedad degenerativa Neuronas Motoras

Atrofia y Debilidad Muscular

Espasticidad

Parálisis miembros

Disfunción orofaríngea

Insuficiencia Respiratoria

Pérdida de autonomía AVD

Silla de ruedas

Tromboflebitis, Edemas, Hipoperfusión distal

Disfagia/Malnutrición/Aspiración

Reflujo gastroesofágico

Disartria/Anartria

Sialorrea

Estreñimiento

Dolor, Calambres, Fasciculaciones

Labilidad emocional

Ansiedad, Depresión

Insomnio

Ortopnea/Disnea
Coordinación Socio-Sanitaria

CIRCUITO SOCIOSANITARIO DE LA ATENCIÓN AL PACIENTE CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

Red de Atención a Pacientes con ELA en la Comunidad de Madrid

Diciembre 2006

Servicios Sociales Específicos D.G. de Servicios Sociales
- Ayudas Individuales
- Ayuda a Transporte
- Solicitud de Centros

Servicios Sociales Generales SS Municipales
- Apoyo en Domicilio
- Programas específicos
Dicotomía:

- Supervivencia
  ➢ vs
- Calidad de vida

Decisiones “on time”

Vía clínica

Prevención vs Reacción

- AUTONOMÍA del paciente para tomar decisiones sobre intervenciones terapéuticas
- ENTORNO cultural, social y religioso de la familia y paciente.
- Toma de decisiones ANTICIPADAS, de forma dinámica.
**Vía Clínica de ELA**

| Acciones | Consulta 1. Fase inicial diagnóstico | CTA 2. | CTA 3. | Consultas complementarias | C. A | C. B | C. C | C. D |
|----------|-------------------------------------|--------|--------|--------------------------|-----|-----|-----|-----|
| Histología |--------------------------|--------|--------|--------------------------|-----|-----|-----|-----|
| Neuroradiología |--------------------------|--------|--------|--------------------------|-----|-----|-----|-----|
| Electrofisiología |--------------------------|--------|--------|--------------------------|-----|-----|-----|-----|
| Tratamiento rehabilitador |--------------------------|--------|--------|--------------------------|-----|-----|-----|-----|
| Valoración y seguimiento |--------------------------|--------|--------|--------------------------|-----|-----|-----|-----|

Figura 1 | 
| 

**Desarrollo de una vía clínica para la atención a pacientes con esclerosis lateral amiotrófica en un ámbito regional. Red de Atención de ELA-Comunidad de Madrid**

**Neumología 2007;22(3):314-361**

**Figura 2** | 
| 

**Información al paciente en estudio de enfermedad neuromuscular.**
A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Combination with Riluzole in Amyotrophic Lateral Sclerosis

Luc Dupuis1,2,3, Reinhard Dengler*, Michael T. Heneka5, Thomas Meyer6, Stephan Zierz7, Jan Kassubek1, Wilhelm Fischer1, Franziska Steiner1, Eva Lindauer1, Markus Otto1, Jens Dreyhaupt1, Torsten Greini2, Andreas Herrmann10, Andrea S. Winkler11, Ulrich Bogdahn12, Reiner Benecke13, Bertold Schrank14, Carsten Wessig15, Julian Grosskreutz16, Albert C. Ludolph1*, the GERF ALS Study Group1

June 2012 | Volume 7 | Issue 6 | e37885

Relative risk: 1.21 (95% CI: 0.71 – 2.07) p=0.48

18 años: +33% supervivencia

NIHILISMO vs PROACTIVIDAD
A multidisciplinary clinic approach improves survival in ALS: a comparative study of ALS in Ireland and Northern Ireland

James Rooney,¹ Susan Byrne,¹ Mark Heverin,¹ Katy Tobin,¹ Alison Dick,² Colette Donaghy,² Orla Hardiman¹

Rooney J, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86:496–501. doi:10.1136/jnnp-2014-309601
| Síntoma        | Tratamiento                                                                 |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Fatiga         | Retirada, Riluzol                                                         |
| Déficit Vitamina D | Hidroferol                                                                 |
| Calambres      | Naftidrofurilo                                                             |
| Espasticidad   | Baclofen, Dantroleno, Diacepam                                             |
| Debilidad      | Fisioterapia, Terapia ocupacional, Férulas, Silla ruedas                   |
| Fasciculaciones| Gabapentina, Naftidrofurilo, CBZ                                           |
| Dolor          | Analgésicos, Infiltración capsular                                         |
| Trombosis      | Postural, Ingesta de sal, medias compresión                              |
| Edema          | Postural, Ingesta de sal, medias compresión                               |
Reevaluating the risk of DVT in people with ALS
Weak in the knees and DVTs

James D. Berry, MD,
MPH
Lawrence Kornegut, MD

Neurology 82 May 13, 2014

Venous thromboembolism in amyotrophic lateral sclerosis
A prospective study

Matthew Gladman, BSc*
Melanie DeHaan, MD*
Hanika Pinto, MD
William Geerts, MD
Lorne Zinman, MD, MSc

Correspondence to
Dr. Zinman
lorne.zinman@sunnybrook.ca

ABSTRACT

Objective: To prospectively assess the incidence of both symptomatic and asymptomatic venous thromboembolism (VTE) in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and to identify risk factors.

Methods: Fifty outpatients with ALS were recruited consecutively and prospectively evaluated with bilateral venous duplex ultrasonography (VDU) of the proximal leg veins at enrollment and 6 and 12 months. The primary outcome measure was clinically important VTE, defined as asymptomatic proximal deep vein thrombosis (DVT) by screening VDU, symptomatically proven DVT or pulmonary embolism (PE), or fatal PE. For each patient, person-days of follow-up were recorded from enrollment until the date of VTE, death, loss to follow-up, or final 12-month visit.

Results: During the 1-year follow-up period, VTE was detected in 4 patients (1 symptomatic DVT, 1 symptomatic PE, and 2 asymptomatic DVTs) over 13,011 person-days of follow-up, representing an 11.2% 1-year incidence. Subjects with leg-onset ALS or significant leg weakness had a 1-year VTE incidence rate of 35.8% and 35.5%, respectively. VTE risk was significantly increased for those patients with decreased lower extremity Revised ALS Functional Rating Scale subscore (p = 0.03), decreased Lower Extremity Activity Scale score (p = 0.02), and decreased average lower limb Medical Research Council scale strength score (p = 0.03).

Conclusions: Our data suggest that clinically important VTE is common in patients with ALS, particularly those with leg weakness and reduced mobility. Given these results, the potential benefits of routine VTE screening and primary prophylaxis in high-risk patients with ALS with leg weakness should be explored in future studies. In the meantime, physicians should have a low threshold for considering VTE in patients with ALS with leg weakness. Neurology 2014;82:1674–1677
| Síntoma                  | Tratamiento Clínico 1 | Tratamiento Clínico 2                              |
|-------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------|
| Sialorrea                | Botox                 | Amitriptilina, anticolinérgicos                   |
| Secreciones VRA          | Propanolol            | Acetilcisteína, hidratación, Aspirador            |
| Reflujo GE               | Domperidona           | Cinitaprida, omeprazol                            |
| Laringoespasmo           | Loracepam SL          | Aerosoles                                         |
| Urgencia urinaria        | HPB                   | Oxibutinina                                       |
| Insomnio                 | Zolpidem              | Mirtazapina, Amitriptilina, Difenhidramina        |
| Crisis ansiedad          | Lormetacepan SL       | Haloperidol, Escitalopram, Paroxetina             |
| Depresión                | Escitalopram          | Mirtazapina, Amitriptilina, Psicoterapia          |
| Labilidad emocional     | Dextrometorfano+Quinidina | Fluvoxamina, Sertralina, Citalopram              |
Cumulative Use of Strong Anticholinergics and Incident Dementia
A Prospective Cohort Study

Shelly L. Gray, PharmD, MS; Melissa L. Anderson, MS; Sascha Dublin, MD, PhD; Joseph T. Hanlon, PharmD, MS; Rebecca Hubbard, PhD; Rod Walker, MS; Onchee Yu, MS; Paul K. Crane, MD, MPH; Eric B. Larson, MD, MPH

CONCLUSIONS AND RELEVANCE  Higher cumulative anticholinergic use is associated with an increased risk for dementia. Efforts to increase awareness among health care professionals and older adults about this potential medication-related risk are important to minimize anticholinergic use over time.

JAMA Intern Med. doi:10.1001/jamainternmed.2014.7663
Published online January 26, 2015.
Sialorrea, Secreciones de VRA

ELA & SIALORREA

Diurna y nocturna

Sólo nocturna

No TTO

TTO farmacológico

¿RESPUESTA CLÍNICA?

NO

Medidas no farmacológicas

sí

Control evolutivo cada 3 meses

Criterios de inclusión/exclusión: Botox, Radioterapia

1. Normal
2. Hipersialorrea moderada, puede producir bulimia
3. Hipersialorrea severa con signos de bulimia
4. Pacientes con síndrome de bulimia
5. Dolor en el borde bucal, dificultad para deglutir
6. Dolor de cabeza, fatiga crónica

[Diagrama de decisiones]
**Infiltración Toxina Botulínica (HGUGM, 2010-2014)**

| SERIE            | RESULTADOS                                                                 |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| TÉCNICA          | 3 puntos x 2 lados = 1 infiltración                                          |
| Nº CASOS         | 36                                                                          |
| SEXO             | 21 V + 15 M                                                                 |
| EDAD             | 58 (48-82)                                                                  |
| ALSFRS-R         | 21 (12-38)                                                                  |
| PEG/RIG          | 31                                                                          |
| 2º infiltración  | 23/36                                                                        |
| 3º infiltración  | 11/36                                                                        |
| 4º infiltración  | 5/36                                                                         |
| 5º infiltración  | 3/36                                                                         |
| 6º infiltración  | 2/36                                                                         |
| EFICACIA         | 78% (disminución >50% secreciones orales)                                    |
| Efectos adversos | 2/60 infiltraciones (caída mandíbula, Logopedia)                            |
Radiotherapy reduces sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis

E. Neoppelberg, D. F. Haugen, L. Thorsen and O.-B. Tysnes

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway; Oral Sciences-Oral surgery and Oral Medicine, Dental Faculty, University of Bergen, Bergen, Norway; Department of Oncology and Medical Physics, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway; Regional Centre of Excellence for Palliative Care, Western Norway, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway; and Department of Oncology, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, botulinum toxin, radiotherapy, sialorrhea

Received 12 July 2007
Accepted 19 September 2007

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disorder. Sialorrhea is a frequent problem in ALS patients with bulbar symptoms, because of progressive weakness of oral, lingual and pharyngeal muscles. This prospective study aimed to investigate the putative effect of palliative single-dose radiotherapy on problematic sialorrhea in patients with ALS. Twenty patients with ALS and problematic drooling were included; 14 were given radiotherapy with a single fraction of 7.5 Gy (Gy). Five patients were treated with botulinum toxin A (BTA-A) injections (20 U) into the parotid glands; two of these were later given radiotherapy. Symptom assessment, clinical examination and measurements of salivary flow (ml/min) were performed before and after treatment (1–2 weeks, 3 months). Salivary secretion was significantly reduced after radiation treatment, with a mean reduction of 60% (1 week) and 51% (2 weeks). Three months post-treatment, 21% reduction of the salivary secretion was observed compared with salivation before treatment. Mean salivary flow was not reduced after BTA-A treatment in five patients. No serious side-effects were observed with either of the two treatment modalities. Single-dose radiotherapy (7.5 Gy) significantly reduces sialorrhea and is an effective and safe palliative treatment in patients with ALS.

Clinical Investigation: Head and Neck Cancer

Radiation Therapy for Hypersalivation: A Prospective Study in 50 Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients

Avi Assouline, MD, Antonin Levy, MD, Maya Abdelnour-Mallet, PharmD, Jesus Gonzalez-Bermejo, MD, PhD, Timothée Lenget, MD, Nadine Le Forestier, MD, François Salachas, MD, Gaelle Bruneteau, MD, Vincent Meininguer, MD, PhD, Sylvie Delanian, MD, PhD, and Pierre-François Pradat, MD, PhD

Department of Radiation Oncology, Centre Clinique de la Porte de Saint Cloud, Boulogne-Billancourt, France; Department of Radiation Oncology, Groupe Hospitalier Pitie-Salpêtrière, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP), Paris, France; Service d'Onco-Pneumologie et Intensive Care, Groupe Hospitalier Pitie-Salpêtrière, APHP, Paris, France; Service d'Evaluation Pharmacique et Bon Usage (SEPBU), APHP AGEPs/pôle Pharmacie Hospitalière, Hôpitaux de Paris (PHHP), Paris, France; Department of Nervous System Diseases, Paris ALS Center, Groupe Hospitalier Pitie-Salpêtrière, APHP, Paris, France; and Department of Research Oncology, Hopital Saint Louis, APHP, Paris, France.

PROTOCOLO RADIOTERAPIA UNIDAD ELA-NEUROMUSCULAR:

1. Protocolo prospectivo de utilización de radioterapia (según pauta uniforme, para todos los casos, establecida por el Servicio de Radioterapia del HGGM) en pacientes con ELA y sialorrhea incapacitante: 7,5 Gy bilateral, en campo limitado por 2/3 inferiores de la glándula parótida y glandula submandibular (Diseñar datos técnicos de radioterapia).

2. Evaluación clínica basal de la sialorrhea: VAS subjetiva del paciente (0-10, 0 ninguna salivación, 10 insuperable), item sialorrhea de la ALSFRS, número de pañuelos utilizados al día.

3. Control evolutivo de eficacia a la semana, 15 días, y mensualmente después (punto 1).

4. Control de efectos secundarios a la semana, 15 días, y mensualmente después, mediante cuestionario de efectos adversos y exploración de la musculatura facial y bulbar (movilidad facial, cierre mandibular, cuello, disfagia, etc.).

5. Según eficacia, valorar nueva sesión de radioterapia al 6º mes de evolución con igual protocolo.

6. Criterios de inclusión: A) Diagnóstico de ELA (definido, probable, probable con apoyo del laboratorio). B) Incapacitación o intolerancia de anticolinérgicos (amitriptilina 75 mg/día, trihexifenidilo 6 mg/día). C) VAS >5, ALSFRS-R <3, Pañuelos/día >2. D) Consentimiento informado.

7. Criterios de exclusión: Establecer por Radioterapia.

Servicio de Oncología Radioterápica
Unidad ELA-Neuromuscular
## Guía Clínica de ELA

### PLAN DE ATENCIÓN AL PACIENTE CON ELA EVOLUCIONADA (familiar)

| CUIDADOS | FASE INICIAL | FASE DE ESTABLECIMIENTO | FINAL |
|----------|--------------|-------------------------|-------|
| **Se le atiende, cuida y procura el apoyo psicológico, espiritual y social. Se mantiene el tratamiento para aliviar el dolor y otros síntomas.** | **Se sigue con el cuidado y atención de las necesidades del enfermo y familiares. Se continua con la higiene corporal, ocular y bucal del paciente.** | **Se continua la atención y el apoyo psicológico a los familiares, en el duelo.** |

### MEDICACIÓN

- La medicación se administra por la vía que resulte menos molesta (gastrostomía o subcutánea).
- Se disminuyen progresivamente la polifarmacía.

### ACTIVIDAD

- Se ha de acompañar al enfermo, procurando realizar actividades de distracción.

### COMIDA

- La comida se adapta a las necesidades del enfermo.
- El enfermo puede tomar líquidos a demanda (agua, té, etc.).

### INFORMACIÓN

- Se informa al paciente y/o familiares sobre el plan de tratamiento y sobre las síntomas que el paciente puede tener, respetando siempre sus valores y voluntades (Instrucciones Previsuales).
- Se informa al paciente y a los familiares sobre la evolución de los síntomas.
- Exponga cualquier necesidad o duda a los profesionales que le atiendan.

*Esta es la planificación de la atención. En cualquier caso, será adaptada a su caso particular. Deseamos corresponder a sus deseos y necesidades.*
Tratamiento farmacológico específico

**RILUZOL**

Inhibe la liberación presináptica de Glutamato

Buena tolerancia (80%)
Mejora la supervivencia media en 2-3 meses
No hay mejoría funcional o en Calidad de vida
A new ALS cell model derived from patient olfactory mucosa shows disease-specific hallmarks.

Vega García-Escudero, María Ventosa-Rosales, José Luis Muñoz, Esteban Escola, Javier Medina, Hena Khalique, Guillermo Garaulet, Antonio Rodríguez, Filip Lim.
Intraspinal Neural Stem Cell Transplantation in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Phase 1 Trial Outcomes

Eve L. Feldman, MD, PhD,1 Nicholas M. Boultis, MD, PhD2 Junguk Hur, PhD,1 Karl Johe, PhD,3 Seward B. Rutkove, MD,4 Thais Federici, PhD,2 Meralda Polak, RN,5 Jane Bordeaux, RN,6 Stacey A. Sakowski, PhD,6 and Jonathan D. Glass, MD7

JNNL NEUROI. 2014:75:363–375
Ensayos Clínicos

**PROBLEMA**
- BIOLOGÍA CELULAR y GENÉTICA MOLECULAR:
- MÚLTIPLES DIANAS MOLECULARES

**ENSAYOS CLÍNICOS**
- Glutamato
- Factores Neurotróficos
- Neuroinflamación
- Metabolismo oxidativo
- Apoptosis
- Agregación de proteínas
- Fibra muscular

**INICIO ENSAYOS CON POLIFARMACIA:**
Dianas múltiples simultáneas
Clusters de pacientes