



www.neurobiomarcadores.com

MÓDULO 4

Biomarcadores en la esclerosis lateral amiotrófica

Lección 1 Clínica

Dr. Carlos Pablo de Fuenmayor Fernández de la Hoz

Unidad de Enfermedades Neuromusculares,
Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

1. La esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por una pérdida progresiva de neuronas motoras corticales, bulbares y espinales, a menudo asociada con una afectación de la corteza prefrontal. Da lugar a una debilidad progresiva e imparable. El fallecimiento del paciente se debe habitualmente a insuficiencia respiratoria, típicamente entre 2 y 5 años tras el inicio de la enfermedad. La mayoría de los casos de ELA son esporádicos, aunque aproximadamente el 10% son familiares.

1.1. Epidemiología

La incidencia estimada es de 1,75-3 casos por 100.000 habitantes por año y la prevalencia es de 10-12 casos por 100.000 habitantes. La edad media de aparición de los síntomas es variable: 58 a 63 años para ELA esporádica, 40 a 60 años para ELA familiar. El riesgo estimado de desarrollar ELA durante toda la vida de una persona es de 1:350 en hombres y 1:400 en mujeres.

1.2. Neuropatología

La neuropatología de la ELA se caracteriza por degeneración y pérdida de motoneuronas superiores e inferiores, acompañada de astrogliosis, microgliosis y de inclusiones positivas para ubiquitina en las neuronas supervivientes. El componente principal de estas inclusiones es TDP-43 en más del 95% de los casos. Existe una depleción de TDP-43 a nivel nuclear y la formación de los agregados patológicos de TDP-43 fosforilada en el citoplasma (en condiciones fisiológicas, TDP-43 es una proteína que puede desplazarse entre el núcleo y el citoplasma, aunque su localización es principalmente nuclear).

Es común la presencia de cuerpos de Bunina, que son pequeñas inclusiones eosinofílicas, a nivel citoplasmático.

Otros agregados proteicos, de *SOD1* y *FUS*, pueden encontrarse en pacientes con variantes patogénicas en *SOD1* y *FUS*, respectivamente. Los casos con expansiones patológicas en *C9orf72* presentan inclusiones TDP-43 positivas, pero, adicionalmente, muestran tinciones positivas para ubiquitina y p62, negativas para TDP-43, en particular en regiones del hipocampo y capas granular y molecular del cerebelo.

Se ha propuesto una estadificación de la distribución topográfica de la patología TDP-43 en la ELA (estadios de Brettschneider), con 4 estadios distintos en función de las áreas afectas, incluyendo: córtex motor, neuronas motoras espinales y bulbares (estadio 1); formación reticular y núcleos precerebelosos (estadio 2); córtex prefrontal y ganglios basales (estadio 3); y lóbulo temporal e hipocampo (estadio 4). Este patrón de distribución sugiere una difusión de la patología siguiendo vías específicas.

1.3. Etiología

En la ELA se produce un daño selectivo de las neuronas motoras a partir de una cadena compleja de eventos nocivos en los que están involucrados el estrés oxidativo, la excitotoxicidad por glutamato, la disfunción de neurofilamentos, la alteración de la homeostasis del calcio, la disfunción mitocondrial, el aumento de la apoptosis de las neuronas motoras y procesos inflamatorios. Es probable que esa cascada compleja de eventos sea causada por una combinación de factores genéticos, factores ambientales y una disfunción relacionada con el envejecimiento.

Más allá de las variantes monogénicas con muy alto impacto, asociadas a la ELA familiar, existen otras variantes genéticas con un impacto menor, que también pueden contribuir al riesgo de desarrollar ELA (herencia oligogénica o poligénica). Se ha propuesto que la ELA se debe a un proceso de múltiples pasos en los que las variantes genéticas representan uno de esos pasos necesarios para su desarrollo.

En cuanto a los posibles factores de riesgo ambiental u ocupacional, se han propuesto varios de ellos, entre los que se incluyen: altos niveles de actividad física, alto consumo de glutamato en la dieta, fumar tabaco, haber realizado un servicio militar o la presencia de toxinas ambientales. Se ha evaluado la influencia de varios oligoelementos en el desarrollo de ELA, entre los que se incluyen selenio, aluminio, hierro, manganeso, cobre, zinc, cadmio y plomo, pero no hay pruebas definitivas de que ninguno de ellos desempeñe un papel relevante en la patogenia de la ELA.

1.4. Clínica

En términos generales, existe una combinación de signos de primera y de segunda motoneurona, que condicionan una debilidad muscular progresiva, acompañada de atrofia muscular, fasciculaciones, calambres musculares y espasticidad. El inicio de la debilidad es habitualmente focal y por lo general se extiende a regiones adyacentes, en relación con la propagación de los cambios neuropatológicos dentro del sistema motor.

La enfermedad se inicia habitualmente con debilidad y atrofia de predominio distal en una extremidad, ya sea en los miembros superiores o inferiores (ELA de inicio espinal, aproximadamente en dos tercios de los pacientes), o en musculatura bulbar (ELA de inicio bulbar, en aproximadamente un tercio de los pacientes). Cuando el inicio se produce en los miembros superiores, es más habitual que sea en la mano dominante, con mayor atrofia de la eminencia tenar y el primer dorsal interóseo que de la musculatura hipotenar (lo que se conoce como fenómeno de la mano dividida o de *split-hand*).

La ELA de inicio bulbar suele debutar con disartria o disfagia, y menos habitualmente con disfonía o problemas de masticación. La debilidad de la musculatura axial, que puede llegar a dar lugar a una cabeza caída (*dropped head*) es habitual en estadios finales, pero es muy infrecuentemente el síntoma inicial. También puede existir labilidad emocional en relación con un síndrome pseudobulbar (por afectación de la vía corticobulbar bilateral).

Además del fenotipo clásico de ELA, con inicio espinal o bulbar, que es mayoritario, existen otros fenotipos en función de la distribución regional de los síntomas al inicio (**Tabla 1**).

También se produce afectación cognitiva con predominio de síntomas frontales en hasta el 50% de los pacientes con ELA y el 15-20% de los casos cumplen criterios de demencia frontotemporal (DFT), generalmente de la variante conductual.

Subtipos según la región de inicio	Subtipos según la afectación relativa de motoneurona superior e inferior
ELA clásica • ELA de inicio espinal • ELA de inicio bulbar Subtipos específicos • Parálisis pseudobulbar • Parálisis bulbar progresiva • Síndrome de Mills (forma hemipléjica) • ELA de inicio respiratorio • ELA de inicio axial • Diplejía braquial amiotrófica (<i>flail arm syndrome</i>) • Diplejía crural amiotrófica (<i>flail leg syndrome</i>) • ELA pseudopolineurítica	• Esclerosis lateral primaria • ELA con predominio de motoneurona superior • ELA • ELA con predominio de motoneurona inferior • Atrofia muscular progresiva

Tabla 1. Formas de presentación clínica en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

1.5. Diagnóstico

Los criterios de El Escorial para el diagnóstico de ELA fueron publicados inicialmente en 1994 y revisados posteriormente en 2000. En 2008, los criterios de Awaji enmendaron los criterios de El Escorial revisados para integrar los hallazgos electrofisiológicos con los hallazgos del examen clínico. Tienen 3 categorías diagnósticas: ELA definida, ELA probable y ELA posible (**Tabla 2**). Los criterios de El Escorial y sus revisiones posteriores fueron realizados para ser utilizados como criterios de inclusión de pacientes en ensayos clínicos, aunque se usan ampliamente en la práctica clínica. Recientemente, han sido publicados los criterios de Gold Coast, propuestos para su uso en la práctica clínica y también en ensayos clínicos (**Tabla 3**). Los mayores cambios de los criterios Gold Coast son: 1) solo se consideran 2 categorías: “ELA y “no ELA”; 2) los pacientes con afectación aislada de motoneurona inferior en 2 o más regiones (es decir, casos de atrofia muscular progresiva) también cumplen criterios diagnósticos de ELA; y 3) pacientes con afectación aislada de motoneurona superior en 2 o más regiones, incluyendo casos de esclerosis lateral primaria, no cumplen criterios diagnósticos de ELA. Los criterios Gold Coast son menos complejos, eliminan categorías diagnósticas y aumentan la sensibilidad diagnóstica.

Criterios	ELA definida ^a	ELA probable ^a	ELA probable apoyada por laboratorio ^a	ELA posible ^a	Sospecha ^a
El Escorial	Signos de MNS y MNI en 3 regiones ^b	Signos de MNS y MNI en al menos 2 regiones, con al menos algún signo de MNS rostral a signos de MNI	-	Signos de MNS y MNI en una sola región, o signos de MNS aislados en 2 o más regiones, o signos de MNS y MNI en 2 regiones, sin signos de MNS rostrales a signos de MNI	Solo signos de MNI en 2 o más regiones
El Escorial revisados	Signos de MNS y MNI en región bulbar y en al menos 2 regiones espinales, o signos de MNS en 2 o más regiones espinales y signos de MNI en 3 regiones espinales	Signos de MNS y MNI en al menos 2 regiones, con al menos algún signo de MNS rostral a signos de MNI	Signos de MNS en 1 o más regiones y evidencia electrofisiológica de signos de MNI en 2 o más regiones	Signos de MNS y MNI en una sola región, o signos de MNS aislados en 2 o más regiones, o signos de MNS y MNI en 2 regiones, sin signos de MNS rostrales a signos de MNI	-
El Escorial revisados con enmienda de Awajic	Signos de MNS y MNI en región bulbar y en al menos 2 regiones espinales, o signos de MNS en 2 o más regiones espinales y signos de MNI en 3 regiones espinales	Signos de MNS y MNI en al menos 2 regiones, con al menos algún signo de MNS rostral a signos de MNI	-	Signos de MNS y MNI en una sola región, o signos de MNS aislados en 2 o más regiones, o signos de MNS y MNI en 2 regiones, sin signos de MNS rostrales a signos de MNI	-

MNS: motoneurona superior; MNI: motoneurona inferior

^a Han de realizarse los estudios de neuroimagen y de laboratorio necesarios para excluir diagnósticos alternativos; ^b regiones: bulbar, cervical, torácica y lumbosacra;

^c todos los signos de MNI pueden ser clínicos o evidenciados en estudios neurofisiológicos

Tabla 2. Criterios diagnósticos de El Escorial, El Escorial revisados y Awaji.

Criterios diagnósticos de esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

1. Deterioro motor progresivo documentado en la historia clínica o en valoraciones sucesivas, precedido por una función motora normal, **y**
2. Presencia de disfunción de motoneurona superior e inferior* en al menos una región (con disfunción de motoneurona superior e inferior en la misma región si solo se afecta una región), o disfunción de motoneurona inferior en al menos 2 regiones, **y**
3. Pruebas complementarias que excluyen otros procesos patológicos

* La disfunción de motoneurona inferior en un músculo dado requiere evidencia en la exploración neurológica de debilidad **y** atrofia muscular **o** alteraciones en el electromiograma (EMG) que han de incluir evidencia de cambios neurógenos crónicos **y** evidencia de denervación activa

Tabla 3. Criterios diagnósticos de Gold Coast.

1.6. Tratamiento

El riluzol es el único fármaco aprobado en la Unión Europea para tratamiento de la ELA. Tiene efectos antiglutamatérgicos. Prolonga la supervivencia media de los pacientes 3-6 meses.

La edaravona ha sido aprobada para el tratamiento de la ELA en Estados Unidos, Canadá, Japón, Corea del Sur y Suiza, pero no en la Unión Europea. Su mecanismo de acción teórico es la inhibición del daño oxidativo mediado por radicales libres.

Actualmente, la base del manejo en los pacientes con ELA continúa siendo una atención multidisciplinaria que incluye la rehabilitación, la asistencia nutricional y el tratamiento ventilatorio.

1.7. Pronóstico

La duración mediana de la ELA desde el inicio de los síntomas es de entre 22 y 52 meses, con una supervivencia media a los 5 años del 22% y una supervivencia a los 10 años del 9,4%. El inicio bulbar y la mayor edad son los factores de mal pronóstico más robustos. Otros factores de mal pronóstico son el corto intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, rápida progresión (objetivada en consultas sucesivas), bajo índice de masa corporal (IMC), ELA con DFT, disnea al inicio y rápido empeoramiento de la función pulmonar.

1.8. Genética

Aproximadamente, el 10% de casos de ELA son familiares, generalmente con patrón de herencia autosómica dominante. El descubrimiento de genes asociados a ELA se ha acelerado remarcablemente en la última década y en la actualidad se conocen más de 30 genes relacionados. Sin embargo, hasta en un tercio de los pacientes con historia familiar no se detectan variantes patogénicas en ninguno de los genes conocidos y estas pueden detectarse en el 5-10% de los casos aparentemente esporádicos. En casos de ELA con DFT, esta frecuencia puede elevarse hasta el 20%. A medida que los estudios genéticos sean implementados más ampliamente, podría ser de utilidad abandonar la dicotomía de ELA familiar vs. esporádica en favor de los términos ELA confirmada genéticamente vs. ELA no confirmada genéticamente.

La mayoría de las formas familiares se explican por variantes patogénicas en los genes *SOD1*, *C9orf72*, *FUS*, *TARDBP* y *TBK1*. La expansión de la secuencia del hexanucleótido GGGGCC en una región intrónica del gen *C9orf72* es la alteración genética más frecuentemente identificada en las formas familiares de ELA (más de 40% de los casos) y puede detectarse en un porcentaje significativo de las formas aparentemente esporádicas (alrededor del 7%).

2. Utilidad de los biomarcadores en la esclerosis lateral amiotrófica

A continuación, se enumeran los principales usos que pueden tener los distintos biomarcadores (clínicos, neurofisiológicos, moleculares, genéticos, de neuroimagen) en la ELA.

2.1. Diagnóstico precoz

La identificación de un biomarcador que ayude a un diagnóstico más temprano de la enfermedad podría ser útil para superar la incertidumbre diagnóstica inicial que ocasionalmente atraviesan los pacientes. En caso de que en el futuro se descubriera algún fármaco capaz de modificar la historia natural de la enfermedad, los biomarcadores serían útiles para ayudar a identificar pacientes presintomáticos y/o en fases prodrómicas, en los que es previsible que los posibles tratamientos sean más efectivos, atenuando o revirtiendo un proceso patológico que estaría confinado a un menor número de neuronas motoras. El retraso diagnóstico (tiempo desde el inicio de los síntomas hasta que se realiza el diagnóstico de ELA) es variable según el centro, aunque en varios estudios realizados en diversos países de Europa se ha detectado un tiempo medio de retraso diagnóstico de aproximadamente 16 meses y un tiempo mediano de aproximadamente 12 meses.

Con el objetivo de intentar detectar los casos de ELA de manera precoz, se ha estudiado el comportamiento de diversos biomarcadores moleculares y muy especialmente de los neurofilamentos. En un estudio, se utilizaron de manera retrospectiva muestras de suero que habían sido extraídas para otros análisis de laboratorio, antes y después del inicio de los síntomas, además de otras muestras

extraídas tras el diagnóstico, para estudiar los cambios en las concentraciones de neurofilamentos de cadena pesada fosforilados (pNfH). Se detectó un aumento significativo de los niveles de pNfH hasta 18 meses antes del diagnóstico, con un incremento constante de los niveles según se acercaba el momento del diagnóstico. En otro estudio de casos y controles en el que también se utilizaron muestras de sangre recogidas antes del diagnóstico, se detectó que los niveles plasmáticos de los neurofilamentos de cadena ligera (NfL) comenzaron a incrementarse en los 12-24 meses anteriores al diagnóstico de ELA.

En estudios de individuos portadores de variantes patogénicas en genes asociados a ELA se ha observado que las concentraciones de NfL en suero y en líquido cefalorraquídeo (LCR), y de pNfH en LCR se encuentran elevadas en la fase sintomática de la enfermedad; sin embargo, en la fase presintomática las concentraciones de NfL en suero no se encuentran significativamente elevadas. No obstante, en otros estudios con pacientes portadores de variantes patogénicas en *SOD1* y *FUS*, los niveles de NfL en suero se hallaron elevados hasta 1 año antes del inicio de los síntomas. Del mismo modo, en pacientes portadores de la variante patogénica en *FUS* o de una expansión patogénica en *C9orf72*, los niveles de NfL en suero y de pNfH y NfL en LCR se encuentran elevados hasta 2 (*FUS*) y 3,5 años (*C9orf72*) antes del inicio de los síntomas.

En su conjunto, todos estos resultados sugieren que el momento en el que comienzan a aumentar los niveles en el LCR y la sangre de los neurofilamentos en fases presintomáticas y/o en estadios iniciales de la enfermedad es variable entre pacientes, lo cual probablemente refleje la heterogeneidad de los pacientes que padecen ELA, así como del proceso fisiopatológico que subyace en las distintas causas genéticas de la enfermedad.

2.2. Diferenciación de la esclerosis lateral amiotrófica con respecto a otras enfermedades

Los biomarcadores podrían jugar un papel importante a la hora de diferenciar los pacientes con ELA de otros que presentan otras enfermedades que, desde un punto de vista clínico, se presentan de una manera similar. Por ejemplo, en el caso de los neurofilamentos, los niveles en LCR de pNfH y NfL se encuentran significativamente elevados en la ELA, en comparación con otras enfermedades que pueden presentarse con un cuadro clínico similar (*mimics*). Los NfL en suero

pueden diferenciar la ELA de otras enfermedades similares. Únicamente en el caso de pacientes con síndrome de Guillain-Barré y con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob las concentraciones de NfL en suero son similares a las observadas en pacientes con ELA; no obstante, estas dos enfermedades son fácilmente distinguibles desde el punto de vista clínico con la ELA.

2.3. Marcadores pronósticos: predicción adecuada del tiempo de supervivencia

El modelo de supervivencia ENCALs (European Network for the Cure of Amyotrophic Lateral Sclerosis) es utilizado para estimar la supervivencia en pacientes con ELA (definiendo no supervivencia como tiempo hasta la ventilación no invasiva durante más de 23 horas al día, traqueostomía o muerte). Utiliza 8 variables (edad al inicio, tiempo hasta el diagnóstico, tasa de progresión funcional de la enfermedad, capacidad vital forzada, inicio bulbar, ELA definida según los criterios de El Escorial revisados, DFT y expansión *C9orf72*) que predicen 5 grupos de supervivencia: muy corta (predicción de supervivencia mediana de 17,7 meses), corta (25,3 meses), intermedia (32,2 meses), larga (43,7 meses) y muy larga (91,0 meses).

La hiperexcitabilidad cortical detectada por estimulación magnética transcraneal podría tener utilidad pronóstica. La hiperexcitabilidad aumenta con una duración más prolongada de la enfermedad, mientras que la inexcitabilidad cortical se correlaciona con progresión más rápida de la enfermedad.

Pruebas de imagen como la resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones (PET) de cerebro y médula espinal podrían tener utilidad pronóstica, aunque se requieren estudios adicionales de investigación para evaluar su posible integración en la práctica clínica.

Los neurofilamentos en el LCR y la sangre podrían tener cierta utilidad pronóstica, aunque es baja en términos generales. La ratio neutrófilo:linfocito se correlaciona positivamente con una menor supervivencia.

2.4. Monitorización de la progresión clínica de la enfermedad

Predecir el momento de aparición de hitos clínicos de la enfermedad, como la necesidad de inicio de nutrición enteral por sonda nasogástrica o gastrostomía endoscópica percutánea (PEG), o la necesidad de inicio de ventilación mecánica invasiva, es de suma importancia. Para ello, la valoración clínica por parte de equipos multidisciplinares es fundamental.

Para monitorizar la progresión de la enfermedad, actualmente se utiliza en la práctica clínica habitual la escala ALSFRS-R (Functional Rating Score for Amyotrophic Lateral Sclerosis-Revised) y valores de pruebas respiratorias, como la capacidad vital forzada, con valor pronóstico.

Desde el punto de vista de la investigación, se han desarrollado diversos métodos de estadificación y escalas con utilidad pronóstica: la escala ROADS (Rasch-Built Overall Amyotrophic Lateral Sclerosis Disability Scale), autoevaluada por el paciente, captura cambios funcionales. Las estadificaciones de King (4 estadios) y de Milano-Torino (6 estadios) no suelen ser utilizadas en la práctica clínica habitual, pero pueden ser de utilidad en ensayos clínicos; la supervivencia mediana de la enfermedad disminuye entre estadio y estadio.

Ciertos biomarcadores sanguíneos podrían tener cierta utilidad adicional.

2.5. Utilidad en ensayos clínicos

Los ensayos clínicos de tratamientos para la ELA suelen tener como objetivos primarios cambios en la supervivencia y en la velocidad de deterioro funcional. Para mejorar el poder estadístico de los ensayos clínicos, son necesarias grandes cohortes de pacientes y periodos de seguimiento largos, lo que dificulta y encarece estos ensayos clínicos. El uso de biomarcadores fácilmente accesibles es fundamental para la realización de ensayos clínicos en la ELA. Pueden ser de utilidad para conseguir un diagnóstico más temprano y, por tanto, un reclutamiento precoz en los ensayos clínicos. También son de utilidad para realizar una estratificación más equitativa de los pacientes y para una evaluación rápida de la eficacia de los tratamientos. El cambio en las concentraciones plasmáticas y/o en el LCR de los neurofilamentos se utiliza actualmente como objetivo secundario en la

mayoría de los ensayos clínicos. Existen modelos estadísticos que sugieren que la determinación de NfL plasmáticos tiene el potencial de reducir la duración (y el coste) de los ensayos clínicos.

3. Biomarcadores clínicos en la esclerosis lateral amiotrófica

A continuación, se detallan los principales biomarcadores clínicos más ampliamente aceptados y utilizados en la práctica clínica y/o en ensayos clínicos.

3.1. Functional Rating Score for Amyotrophic Lateral Sclerosis-Revised

La escala ALSFRS-R es ampliamente empleada para monitorizar la progresión de la enfermedad en la ELA. Evalúa 12 ítems en 4 dominios funcionales (bulbar, motricidad fina, motricidad gruesa y respiratoria). Se puntúa entre 0 y 4 puntos cada uno de los ítems, siendo 0 la puntuación mínima teórica de la escala y 48 la puntuación máxima. La tasa de disminución en las puntuaciones de ALSFRS-R es un importante predictor de supervivencia y pronóstico de la enfermedad. Sus principales limitaciones son que es poco sensible a pequeños cambios en la progresión de la enfermedad y que no incorpora la duración de los síntomas, un factor pronóstico adverso independiente.

3.2. Tasa de progresión de la enfermedad (Δ FS)

La Δ FS se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\Delta\text{FS} = (48 - \text{puntuación en la escala ALSFRS-R}) / \text{duración de los síntomas (meses)}.$$

La Δ FS es un predictor de supervivencia en la ELA. La Δ FS en la evaluación inicial se correlaciona significativamente con una mayor tasa de deterioro funcional y con mayor debilidad muscular durante el seguimiento.

3.3. Índice de masa corporal

El IMC $-\text{peso (kg)} / [\text{estatura (m)}]^2-$ es un biomarcador pronóstico en la ELA. Un IMC < 25 se asocia con mayor tasa de progresión de la enfermedad y con una menor supervivencia. Los mecanismos por los que se produce una asociación entre bajo IMC y menor supervivencia son probablemente multifactoriales (mayor gasto metabólico de energía, mayor atrofia neurógena, menor ingesta calórica asociada a sintomatología bulbar).

3.4. Fuerza de las extremidades

La fuerza de la musculatura de las extremidades puede cuantificarse con la escala MMT (Manual Muscle Testing), que es la media de la fuerza muscular medida mediante la escala MRC (Medical Research Council) en distintos grupos musculares. La fuerza muscular se puede medir mediante dinamometría de mano/empuñadura o con la medición de la contracción isométrica voluntaria máxima, que tienen varias ventajas con respecto a la escala MMT: correlación lineal con la fuerza muscular y mayor sensibilidad para detectar debilidad leve (puntuación entre 4 y 5 en la escala MRC).

3.5. Pruebas de función respiratoria

La capacidad vital forzada (CVF) en sedestación y la capacidad vital lenta son las pruebas de función respiratoria más utilizadas en la práctica clínica y en los ensayos clínicos. Sus valores en la valoración inicial se correlacionan con la tasa de progresión de la enfermedad. No obstante, pueden ser en ocasiones insuficientemente sensibles en pacientes con debilidad leve-moderada de la musculatura respiratoria o en pacientes con debilidad de la musculatura bulbar o facial. Para superar estas posibles limitaciones, se utilizan otras pruebas como la CVF en decúbito y la presión inspiratoria inhalada (SNIP).

4. Biomarcadores neurofisiológicos en la esclerosis lateral amiotrófica

Varios estudios neurofisiológicos, algunos de ellos obtenibles en la práctica clínica habitual, sirven como biomarcadores diagnósticos y como marcadores de progresión de la enfermedad. Se detallan a continuación.

4.1. Potenciales de acción motora compuestos

La amplitud de los potenciales de acción motora compuestos (*compound muscle action potential* -CMAP-) está relacionada con el número de axones motores y el número de neuronas motoras inferiores presentes en la médula espinal. La amplitud de los CMAP tiene valor predictivo y valor pronóstico. Una amplitud baja de los CMAP en la valoración inicial predice una progresión más rápida de la enfermedad y una supervivencia más corta. La amplitud de los CMAP se reduce a lo largo del tiempo en los pacientes con ELA. Las principales limitaciones de su uso como biomarcador son que la reproducibilidad es variable, por diferentes factores técnicos, y que se ve influenciada por mecanismos compensatorios de reinervación.

4.2. Estimación del número de unidades motoras e índice del número de unidades motoras

La estimación del número de unidades motoras (*motor unit number estimation* -MUNE-) ofrece una estimación indirecta del número de neuronas motoras que inerva un músculo. El MUNE se obtiene calculando la amplitud media de los potenciales de unidad motora únicos que contribuyen a un CMAP tras estímulo supramaxilar y dividiendo ese dato entre la amplitud del CMAP.

Para el cálculo del índice del número de unidades motoras (*motor unit number index* -MUNIX-), se mide el patrón de interferencia en superficie con varios niveles de intensidad de la contracción voluntaria y se divide entre la amplitud del CMAP.

El MUNE es más exigente técnicamente. La obtención del MUNIX es más sencilla. La principal ventaja de estas técnicas sobre la amplitud del CMAP es que varían de manera precoz en el curso de la enfermedad. El MUNE y el MUNIX correlacionan con la progresión de la enfermedad y con la supervivencia. No suelen utilizarse en la práctica clínica habitual, sino en el contexto de la investigación clínica.

4.3. Índice de *split-hand* e índice neurofisiológico

El índice de *split-hand* es un biomarcador neurofisiológico que refleja el fenómeno clínico. Es fácil de obtener. Se calcula multiplicando la amplitud del CMAP obtenido en el músculo abductor *pollicis brevis* por la amplitud del CMAP en el primer dorsal interóseo y dividiendo entre la amplitud del CMAP en el abductor *digiti minimi*.

El índice neurofisiológico también es sencillo de obtener. Se calcula a partir de la siguiente fórmula:

Índice neurofisiológico = amplitud CMAP (APB) × frecuencia ondas F (APB) / latencia motora distal (APB).

Tanto el índice de *split-hand* como el índice neurofisiológico se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y es posible que también sean biomarcadores válidos de progresión de la enfermedad.

4.4. Miografía de impedancia eléctrica

La miografía de impedancia eléctrica mide las propiedades conductivas y capacitivas de las fibras musculares, que se relacionan con su integridad morfológica, mediante estimulación eléctrica de superficie. A diferencia de los registros de los CMAP, no depende de la estimulación de nervios motores y, por ello, se puede determinar potencialmente en cualquier músculo superficial, incluyendo la musculatura del tronco y bulbar. Esta técnica es no invasiva y mejor tolerada que la electromiografía convencional. Es sensible a cambios precoces en músculos que incluso aún no muestran afectación clínica. Es un biomarcador de progresión de la enfermedad. Aunque se trata de una técnica prometedora, hasta la fecha no está disponible en una gran mayoría de centros.

4.5. Excitabilidad de nervio periférico y estimulación magnética transcraneal

Existen varias técnicas para valorar la excitabilidad de nervio periférico: ciclo de recuperación, SDTC (*strength-duration time constant*) y umbral de electrotonus. En pacientes con ELA se ha demostrado que existen alteraciones de la excitabilidad de los axones motores. Las alteraciones de la excitabilidad pueden correlacionarse con la progresión de la enfermedad y con la supervivencia.

La estimulación magnética transcraneal podría ayudar a demostrar una afectación de la neurona motora superior en casos en los que clínicamente no existe afectación aparente. Además, cambios en la excitabilidad cortical se pueden detectar de manera temprana en el curso de la enfermedad y pueden llegar a preceder al desarrollo de debilidad muscular. La hiperexcitabilidad cortical podría tener utilidad pronóstica. La hiperexcitabilidad aumenta con una duración más prolongada de la enfermedad, mientras que la inexcitabilidad cortical se correlaciona con una progresión más rápida de la enfermedad.

Conclusiones

- La ELA es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por una pérdida progresiva de neuronas motoras corticales, bulbares y espinales. Da lugar a una debilidad progresiva. El fallecimiento del paciente se debe habitualmente a insuficiencia respiratoria, normalmente entre 2 y 5 años tras el inicio de la enfermedad. La mayoría de los casos de ELA son esporádicos, aunque aproximadamente el 10% son familiares.
- Se han descrito numerosos biomarcadores en la ELA: clínicos, neurofisiológicos, moleculares, genéticos y de neuroimagen. La mayoría son utilizados en investigación, aunque algunos de ellos se usan en la práctica clínica habitual.
- Los biomarcadores en la ELA tienen utilidad: para el diagnóstico precoz, en la diferenciación de la ELA con otras enfermedades, en el pronóstico, la monitorización de la progresión y en el uso de ensayos clínicos.

- Entre los biomarcadores clínicos en la ELA, se encuentran: la escala ALSFRS-R, la tasa de progresión de la enfermedad, el IMC, la fuerza de las extremidades medida mediante la escala MMT o mediante dinamómetros, y pruebas de función respiratoria.
- Entre los biomarcadores neurofisiológicos en la ELA, destacan: la amplitud de los potenciales de acción motora compuestos, la estimación del número de unidades motoras, el índice del número de unidades motoras, el índice de *split-hand* y el índice neurofisiológico.

Referencias bibliográficas

- Al-Chalabi A, Calvo A, Chio A, Colville S, Ellis CM, Hardiman O, et al. Analysis of amyotrophic lateral sclerosis as a multistep process: a population-based modelling study. *Lancet Neurol*. 2014 Nov;13(11):1108-13. [\[Pubmed\]](#)
- Al-Chalabi A, Hardiman O, Kiernan MC, Chiò A, Rix-Brooks B, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. *Lancet Neurol*. 2016 Oct;15(11):1182-94. [\[Pubmed\]](#)
- Al-Chalabi A, Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nat Rev Neurol*. 2013 Nov;9(11):617-28. [\[Pubmed\]](#)
- Feldman EL, Goutman SA, Petri S, Mazzini L, Savelieff MG, Shaw PJ, Sobue G. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2022 Oct 15;400(10360):1363-80. [\[Pubmed\]](#)
- Galvin M, Ryan P, Maguire S, Heverin M, Madden C, Vajda A, et al. The path to specialist multidisciplinary care in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study of consultations, interventions and costs. *PLoS One*. 2017 Jun 22;12(6):e0179796. [\[Pubmed\]](#)
- Goutman SA, Hardiman O, Al-Chalabi A, Chiò A, Savelieff MG, Kiernan MC, Feldman EL. Recent advances in the diagnosis and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2022 May;21(5):480-93. [\[Pubmed\]](#)
- Hannaford A, Byth K, Pavey N, Henderson RD, Mathers S, Needham M, et al. Clinical and neurophysiological biomarkers of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2023 Jan;67(1):17-24. [\[Pubmed\]](#)
- Kiernan MC, Vucic S, Talbot K, McDermott CJ, Hardiman O, Shefner JM, et al. Improving clinical trial outcomes in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2021 Feb;17(2):104-18. [\[Pubmed\]](#)
- Labra J, Menon P, Byth K, Morrison S, Vucic S. Rate of disease progression: a prognostic biomarker in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Jun;87(6):628-32. [\[Pubmed\]](#)

- Lee JD, Heshmat S, Heggie S, Thorpe KA, McCombe PA, Henderson RD. Clinical and electrophysiological examination of pinch strength in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2021 Jan;63(1):108-13. [\[Pubmed\]](#)
- Masrori P, Van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *Eur J Neurol*. 2020 Oct;27(10):1918-29. [\[Pubmed\]](#)
- Mitchell JD, Callagher P, Gardham J, Mitchell C, Dixon M, Addison-Jones R, et al. Timelines in the diagnostic evaluation of people with suspected amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/ motor neuron disease (MND)--a 20-year review: can we do better? *Amyotroph Lateral Scler*. 2010 Dec;11(6):537-41. [\[Pubmed\]](#)
- Quinn C, Elman L. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Diseases. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020 Oct;26(5):1323-47. [\[Pubmed\]](#)
- Saberi S, Stauffer JE, Schulte DJ, Ravits J. Neuropathology of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Its Variants. *Neurol Clin*. 2015 Nov;33(4):855-76. [\[Pubmed\]](#)
- Shefner JM, Al-Chalabi A, Baker MR, Cui LY, de Carvalho M, Eisen A, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clin Neurophysiol*. 2020 Aug;131(8):1975-8. [\[Pubmed\]](#)
- Sturmey E, Malaspina A. Blood biomarkers in ALS: challenges, applications and novel frontiers. *Acta Neurol Scand*. 2022 Oct;146(4):375-88. [\[Pubmed\]](#)
- Swinnen B, Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2014 Nov;10(11):661-70. [\[Pubmed\]](#)
- Taga A, Maragakis NJ. Current and emerging ALS biomarkers: utility and potential in clinical trials. *Expert Rev Neurother*. 2018 Nov;18(11):871-86. [\[Pubmed\]](#)
- Westeneng HJ, Al-Chalabi A, Hardiman O, Debray TP, van den Berg LH. The life expectancy of Stephen Hawking, according to the ENCALs model. *Lancet Neurol*. 2018 Aug;17(8):662-3. [\[Pubmed\]](#)
- Witzel S, Mayer K, Oeckl P. Biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2022 Oct 1;35(5):699-704. [\[Pubmed\]](#)