

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Efecto sobre la supervivencia y factores pronósticos de la monitorización de la ventilación mecánica en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Ana Hernández Voth

DIRIGIDA POR

María Victoria Villena Garrido

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS MÉDICO – QUIRÚRGICAS



EFECTO SOBRE LA SUPERVIVENCIA Y FACTORES PRONÓSTICOS DE LA
MONITORIZACIÓN DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA EN PACIENTES CON
ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Proyecto de Tesis Doctoral

Ana Hernández Voth

Directora:

Dra. María Victoria Villena Garrido



U N I V E R S I D A D
COMPLUTENSE
M A D R I D

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

D./Dña. _____,
estudiante en el Programa de Doctorado _____,
de la Facultad de _____ de la Universidad Complutense de
Madrid, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y
titulada:

y dirigida por: _____

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a ____ de _____ de 20__

Fdo.: _____

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en
la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Victoria Villena Garrido, por su constante fe en este proyecto, por su empeño en la búsqueda de la excelencia profesional en todos los años de mi formación, desde el primer día de mi residencia. Por sus múltiples y valiosísimas aportaciones a este manuscrito, y por brindar siempre su apoyo en toda situación profesional y personal, desde que le conozco.

Al Dr. Javier Sayas Catalán, amigo y mentor, maestro y compañero, por aportar siempre soluciones a costa del sacrificio propio, por su infinito empeño en el trabajo en equipo, su desorganizada genialidad y por anticipar siempre mis opiniones, mucho antes de expresarlas. Y por todas las risas, Javier... siempre.

A mis compañeros de la Unidad de Ventilación Mecánica y UCRI: Marta, Alba, Gema, Verónica, Laura R., Laura G., Carmen y a todos los que nos han echado siempre una mano, porque nos hemos empeñado en la excelencia de esta Unidad, en tratar a nuestros enfermos hombro con hombro, investigar nuestras “artesanías” y enseñar a todo el que quiera aprender con dedicación. Hemos sido compañeros y amigos, hemos celebrado éxitos y llorado juntos. Es para mi cada día un honor poder ser parte de esta Unidad.

A todo el Servicio de Neumología del Hospital Universitario 12 de Octubre, la Unidad de ELA y Neuromusculares. Mi cuna y mi hogar, formadores y compañeros. Mi familia de esta, mi otra tierra.

A mis amados padres, que se han ido demasiado pronto. La vida no me ha permitido disfrutar de su vejez, pero sí de la mejor infancia del mundo. A mis queridos hermanos Pablo y Mariana, con quien he pasado tantas tormentas. A mis cuñados Ike, Elo, Martín, y Erlinda, y a mis adorados sobrinos Juan, Diego, Mauro y Hanna. A mis hermanas Patricia y Giselle, por el pilar que ha sido para mi vida nuestra inquebrantable amistad.

A mi compañero de viaje, Régulo, el amor más grande, constante y definitivo que he tenido nunca, por su enorme fe en mí. A mis bichitos Santiago y Nico, mi corazón y mi felicidad, por y para ellos todo lo que soy, y todo lo que tengo.

Y a mí... por sobrevivir.

ÍNDICE:

LISTADO DE ABREVIATURAS	9
LISTADO DE TABLAS	10
LISTADO DE GRAFICOS	12
A.1. RESUMEN	15
A.2. ABSTRACT	18
B. INTRODUCCIÓN	20
1. Conceptos Clínico-Patológicos	20
2. Epidemiología	21
3. Espectro clínico de la ELA	21
3.1 Atrofia muscular progresiva	19
3.2 Esclerosis lateral primaria	22
3.3 Parálisis bulbar progresiva	22
3.4 Síndrome Flail Arm	22
3.5 Síndrome Flail Leg	22
3.6 Síndrome ELA plus	22
4. Factores pronósticos	22
4.1 Factores demográficos	23
4.1.1 Edad	23
4.1.2 Sexo	23
4.2 Factores clínicos	23
4.2.1 Tipo de afectación	23
4.2.2 Retraso en el diagnóstico	23

4.2.3 Antecedentes familiares	24
4.2.4 Rapidez de progresión	24
4.2.5 Marcadores biológicos	24
4.3 Factores psicosociales	24
4.3.1 Estrés psicosocial	24
4.3.2 Funciones cognitivas	24
4.3.3 Estatus nutricional	25
4.3.4 Estatus respiratorio	25
4.3.5 Escalas de funcionalidad	25
4.3.6 Criterios de El Escorial	25
4.4 Factores terapéuticos	25
4.4.1 Fármacos	25
4.4.2 Gastrostomía	26
4.4.3 Ventilación mecánica	26
4.4.4 Atención multidisciplinar	26
5. Fisiopatología de la afectación respiratoria	26
6. Tratamiento con Ventilación Mecánica	29
6.1 Indicaciones de la Ventilación Mecánica	30
6.2 Monitorización de la Ventilación Mecánica	30
6.2.1 Gasometría arterial basal	31
6.2.2 Pulsioximetría nocturna	31
6.2.3 Capnografía transcutánea nocturna	31
6.2.4 Built In Software (BIS)	32
6.3 Asincronías en Ventilación Mecánica	33
6.3.1 Asincronías de frecuencia	33
6.3.2 Asincronías intraciclo	34
6.3.3 Eventos respiratorios residuales	35
C. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	36
1. Hipótesis	36

2. Objetivos	36
2.1 Objetivo general	36
2.2 Objetivos específicos	36
D. MATERIALES Y MÉTODOS	37
1. Población	37
1.1 Criterios de inclusión	37
1.2 Criterios de exclusión	37
2. Métodos	38
3. Análisis de datos	42
4. Tratamiento de los datos obtenidos	43
E. RESULTADOS	44
1. Características generales de la población estudiada	44
2. Resultados del estudio de la supervivencia	46
2.1 Supervivencia relacionada con la edad al diagnóstico	47
2.2 Supervivencia relacionada con la forma de inicio de la enfermedad.	47
2.3 Supervivencia relacionada con el sexo	48
2.4 Supervivencia relacionada con el seguimiento con BIS	48
2.5 Supervivencia relacionada con el análisis de los parámetros del BIS	
2.5.1 Horas de uso del respirador	48
2.5.2 Porcentaje de inspiraciones espontáneas	49
2.5.3 Presión inspiratoria del respirador	50
2.5.4 Presión espiratoria del respirador	51
2.5.5 Fugas no intencionales	52
2.5.6 Asincronías	53

F. DISCUSIÓN	55
1. Análisis de las características generales de la población	56
2. Análisis de la supervivencia de la población	56
2.1 Supervivencia relacionada con la edad al diagnóstico	56
2.2 Supervivencia relacionada con la forma de inicio de la enfermedad	57
2.3 Supervivencia relacionada con el sexo	58
2.4 Supervivencia relacionada con el análisis del BIS	59
2.5 Supervivencia relacionada con los datos del BIS	60
2.5.1 Horas de uso de la VM	60
2.5.2 Porcentaje de inspiraciones espontáneas	61
2.5.3 Presión inspiratoria del respirador	62
2.5.4 Presión espiratoria del respirador	63
2.5.5 Fugas no intencionales	64
2.5.6 Asincronías	65
3. Limitaciones del estudio	69
4. Fortaleza y aplicaciones clínicas del estudio	69
G. CONCLUSIONES	71
H. GRÁFICOS	72
I. ANEXOS	82
J. BIBLIOGRAFÍA	101

LISTADO DE ABREVIATURAS

ELA	Esclerosis lateral amiotrófica.
IR	Insuficiencia respiratoria.
VM	Ventilación mecánica.
CVF	Capacidad vital forzada.
ALSFRS-R	Amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale revised.
MRC	Medical research council.
IMC	Índice de masa corporal.
SNIP	Sniff nasal inspiratory pressure.
ALS	Amyotrophic lateral sclerosis.
PEG	Gastrostomía endoscópica percutánea.
VMNI	Ventilación mecánica no invasiva.
VMI	Ventilación mecánica invasiva.
REM	Rapid eye movement.
PIM	Presión inspiratoria máxima.
PEM	Presión espiratoria máxima.
IRC	Insuficiencia respiratoria crónica.
pCO ₂	Presión de dióxido de carbono.
SpO ₂	Saturación pulsioximétrica de oxígeno.
BIS	Built in software.
CPAP	Continuous positive airway pressure.
SEPAR	Sociedad Española de neumología y cirugía torácica.
CEIm	Comité de Ética en investigación médica.
HR	Hazard ratio.
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
SARS COV 2	Síndrome respiratorio agudo severo relacionado con Coronavirus.

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Características generales de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre. Variables categóricas.

Tabla 2. Características generales de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre. Variables continuas.

Tabla 3. Evolución de la media de puntuación en la escala clínica ALSFR-R durante el seguimiento de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Tabla 4. Evolución de la media de las horas de uso del respirador durante el seguimiento de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Tabla 5. Evolución de la media del porcentaje de los ciclos respiratorios espontáneos durante el seguimiento de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Tabla 6. Evolución de la media de la presión inspiratoria del respirador durante el seguimiento de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Tabla 7. Evolución de la media de la presión espiratoria del respirador durante el seguimiento de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Tabla 8. Evolución del porcentaje de pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre con fugas no intencionales.

Tabla 9. Evolución del porcentaje de pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre con asincronías.

Tabla 10. Tipos y proporción de asincronías en pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria con asincronías durante su seguimiento en el Hospital Universitario 12 de Octubre.

LISTADO DE GRÁFICOS

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia relacionada con la edad al diagnóstico de la enfermedad de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia relacionada con la forma de inicio de la enfermedad de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia relacionada con el sexo de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Figura 4. Comparación entre la media de la supervivencia en años de los pacientes con ELA tratados con VM del Hospital Universitario 12 de Octubre, en función del análisis del BIS.

Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia según el análisis o no del BIS de los pacientes con ELA tratados con VM del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Figura 6. Evolución de la media de las horas de uso al día del respirador durante el seguimiento de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia relacionada con las horas de uso del respirador de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Figura 8. Evolución de la media del porcentaje de los ciclos respiratorios espontáneos durante el seguimiento de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia relacionada con el porcentaje de ciclos respiratorios espontáneos por cuartiles de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Figura 10. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia relacionada con el porcentaje de ciclos respiratorios espontáneos de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Figura 11. Evolución de la media de la presión inspiratoria del respirador durante el seguimiento de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Figura 12. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia relacionada con el ajuste de la presión inspiratoria de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Figura 13. Evolución de la media de la presión espiratoria del respirador durante el seguimiento de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Figura 14. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia relacionada con el ajuste de la presión espiratoria de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Figura 15. Evolución de la media del porcentaje de pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria con fugas no intencionales, durante el seguimiento en el Hospital Universitario 12 de Octubre.

Figura 16. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia relacionada con las fugas persistentes no intencionales de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Figura 17. Evolución de la media de la proporción de pacientes con asincronías durante el seguimiento de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Figura 18. Media del porcentaje de pacientes con las asincronías clasificadas por tipo y su evolución durante el seguimiento de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Figura 19. Evolución del porcentaje de pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre con eventos respiratorios residuales y del porcentaje de pacientes con necesidad de aumento de la presión espiratoria durante el seguimiento.

Figura 21. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia relacionada con la presencia o no de asincronías en los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.

A.1. RESUMEN

Introducción

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad degenerativa caracterizada por la afectación progresiva de las motoneuronas superior e inferior. El curso natural de la patología es una progresión lineal y constante, con un ritmo de progresión variable pero sin remisiones ni exacerbaciones. Los pacientes con ELA tienen una supervivencia estimada en 2 a 4 años desde el inicio de los síntomas, aunque puede variar de meses a décadas dependiendo, generalmente, de la aparición, velocidad y tratamiento de la insuficiencia respiratoria secundaria a la debilidad de la musculatura respiratoria. La causa de muerte es casi invariablemente respiratoria: desarrollo de insuficiencia respiratoria neuromuscular y/o neumonías por mecanismos de broncoaspiración en relación con afectación de la musculatura bulbar. En cualquier caso, el determinante principal del pronóstico es la intervención respiratoria, mediante la ventilación mecánica (VM) y técnicas de manejo de secreciones bronquiales. La corrección de la hipoventilación nocturna gracias a la VM proporciona mejor calidad de vida y mayor supervivencia, pero para esto es necesario monitorizar la eficacia del tratamiento. El desarrollo de nuevos softwares de monitorización en los respiradores (Built-In Software – BIS) permiten hacer un seguimiento detallado de los parámetros de la VM y de la interacción paciente/respirador de forma no invasiva y práctica.

Objetivo

El objetivo del estudio es describir la utilidad de la monitorización de la VM en pacientes con ELA mediante el análisis del BIS, comparando la supervivencia entre pacientes monitorizados con este sistema y la de los que no fueron seguidos con BIS. De forma secundaria, analizar el valor pronóstico de la información aportada por este software.

Hipótesis

En pacientes con ELA tratados con VM, los ajustes de la configuración del respirador que se hacen gracias a la información obtenida mediante el BIS, prolongan la supervivencia. Además, la información que se obtiene mediante el análisis del BIS tiene valor pronóstico de la enfermedad.

Materiales y métodos

La población del estudio incluyó pacientes con diagnóstico de ELA definida por criterios de El Escorial, en seguimiento en la Unidad Multidisciplinar de Patología Neuromuscular del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, tratados con VM domiciliaria. En estos pacientes se realizó un seguimiento cada 3 meses desde la adaptación a la VM, hasta 2 años de seguimiento o hasta el exitus. Se establecieron dos grupos de seguimiento: un grupo no BIS con seguimiento estándar según las guías de práctica clínica, y un grupo BIS con el añadido en cada consulta de la descarga del software del respirador y análisis de sus datos. La información obtenida en cada consulta fue recogida y analizada para comparar la supervivencia entre los dos grupos y el valor pronóstico de los datos que se obtuvieron del BIS.

Resultados

Se evaluaron 120 pacientes con un diagnóstico de ELA y adaptados a VM domiciliaria, 57 pacientes en el grupo BIS y 63 pacientes en el grupo no BIS. La edad media de la población fue de 66,02 años ($DE \pm 10,9$) y la edad media al diagnóstico fue de 62,63 años ($DE \pm 11,4$). El sexo, la edad, la edad al diagnóstico, la forma de inicio de la enfermedad, el modelo del respirador y de la interfaz de los pacientes fue similar en ambos grupos y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La mediana de supervivencia para los pacientes del grupo BIS fue de 3,42 años, mientras que la del grupo no BIS fue de 2,12 años, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,001$). De la información obtenida en el BIS se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos estudiados en: horas de uso del respirador, con una estimación de supervivencia de 9,46 años en los que tenían uso < 8 horas/día, 5,57 años en los que tenían uso 8 a 16 horas/día y 2,78 años en los que tenían uso de > 16 horas/día ($p < 0,003$); porcentaje de inspiraciones espontáneas, con una estimación de 9,83 años para los que tenían $< 44\%$ y 4,20 años para los que tenían $> 44\%$ ($p < 0,04$). No se observaron diferencias entre los grupos en asincronías, ajuste de presión inspiratoria o espiratoria que afectasen la supervivencia.

Conclusiones

En esta serie de pacientes con diagnóstico de ELA e insuficiencia respiratoria secundaria tratada con VM, el seguimiento con análisis del BIS ha supuesto un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia y ha proporcionado información

relevante sobre el pronóstico de la patología, que podría permitir adecuar los cuidados del paciente a su situación clínica de forma anticipada y poder planificar su atención sanitaria en los siguientes meses.

A.2. ABSTRACT

Introduction

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a degenerative disorder characterized for the progressive affection of the upper and lower motor neuron. The natural history of the disease is a constant and lineal progression, with a variable progression rhythm but without remissions nor exacerbations. ALS patients have a estimated survival of 2 to 4 years since the beginning of the symptoms, although it may variate from months to decades depending generally on the development, velocity and treatment of the respiratory failure secondary to respiratory muscles weakness. The cause of death is almost invariably respirator: development of respiratory failure and/or pneumonias due to broncho aspiration phenomena related with weakness of the bulbar muscles. Anyway, the main prognostic factor is the respiratory intervention through mechanical ventilation (MV) and bronchial secretions drainage techniques. The treatment of hypoventilation with MV improve the quality of life and prolongs the survival, but for this is necessary to monitor and insure the efficacy of the treatment. The development of new software in MV devices (Built-In Software) allow to make a detailed and proper follow-up of the MV parameters and the ventilator/patient interactions in a noninvasive and practical way.

Aim

The aim of the study is to describe the utility of the MV monitorization in patients diagnosed with ALS using the BIS analysis, by comparing the survival between patients monitored and patients not monitored with BIS. Secondly, to analyze the prognostic value of the software information.

Hypothesis

In ALS patients treated with MV, adjusts of the configuration of the ventilator parameters thanks to the information of the BIS, can prolong survival. Besides, the information obtained through this software has a prognostic value in the progression of the disease.

Material and methods

The studied population included patients with defined diagnosis of ALS by El Escorial criteria, followed up in the Multidisciplinary Unit of Neuromuscular Disorders of the 12

de Octubre University Hospital in Madrid, treated with home MV. These patients were followed every 3 months since the prescription of the MV, until 2 years of follow up or until death. Two groups were established: no BIS group, with standard follow-up according with the clinical practice guidelines, and BIS group, adding in each visit de download and data analyses of the ventilator software. The information obtained in each visit was collected and analyzed to compare survival between the groups and the prognosis value of the data obtained.

Results

120 ALS patients treated with MV were evaluated, 57 patients in the BIS group and 63 in the no BIS group. Average age of the studie population was 62.63 years (SD \pm 11.4). Sex, age, diagnosis age, debut, ventilator and mask model were similar in both groups and there was no statistical significant differences between them. Median survival for patients in the BIS group was 3.42 years, while in the no BIS group was 2.12 years, this was a statistically significant difference ($p = 0.001$). Of the information obtained from the BIS there were statistically significant differences between the two studied groups in: use of the ventilator in hours, with an estimated survival of 9.46 years in those whose use was < 8 hours/day, 5.57 years in those with 8 to 16 hours/day, and 2.78 years in those with > 16 hours/day ($p < 0.003$); percentage of spontaneous inspirations, with an estimated survival of 9.83 years for those who had $< 44\%$, and 4.20 years for those with $> 44\%$ ($p < 0.04$). There were no statistically significant difference between the groups in terms to asynchronies, inspiratory or expiratory pressure adjustments relating to survival.

Conclusions

In this series of patients with ALS and secondary respiratory failure treated with MV, the follow-up with the analyses of the BIS supposed a statistically significant increase in survival and has provide with relevant information on the prognosis of the patient, which could suggest considering the adequate the care and needs of the patients and plan their health cares in the following months.

B. INTRODUCCIÓN

1. Conceptos Clínico-Patológicos

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) fue descrita por primera vez por Charcot en el siglo XIX, y se conoce también como la enfermedad de Lou Gehrig por la afectación de este famoso atleta americano ¹. Desde el punto de vista patológico, la afectación neuronal se debe a la presencia de inclusiones patológicas de proteínas positivas para ubiquitina ², proteínas TAR DNA-binding “TDP-43” ^{3,4} y proteínas inmunorreactivas para “fused sarcoma” ⁵.

Se trata de una enfermedad degenerativa caracterizada por la afectación progresiva de las motoneuronas superior e inferior. Los signos propios de la afectación de la motoneurona superior: debilidad, hiperreflexia y espasticidad, aparecen como consecuencia de la degeneración de neuronas frontales del área motora (área 4 de Brodmann) y sus axones, que atraviesan la corona radiada, la cápsula interna, los pedúnculos cerebrales, el puente, las pirámides medulares y el tracto lateral corticoespinal de la médula espinal. Los signos que caracterizan la afectación de la motoneurona inferior: debilidad, atrofia y fasciculaciones, son producto de la degeneración de neuronas del tallo cerebral y médula espinal, que produce la denervación muscular. El diagnóstico de la patología requiere la afectación de ambas motoneuronas y la exclusión de cualquier otra patología pueda explicarlas, por tanto, es eminentemente clínico ⁶.

El curso natural de la patología es una progresión lineal y constante, con un ritmo de progresión variable pero sin remisiones ni exacerbaciones. Los síntomas inician con la afectación de la zona en la que comienza la afectación, con un patrón de progresión relativamente predecible: el inicio en un miembro superior suele luego afectar el miembro superior contralateral, luego miembros inferiores y por último afectación bulbar. El inicio en un miembro inferior suele preceder la aparición de clínica del miembro contralateral y luego los miembros superiores para acabar con afectación bulbar. En los pacientes que inician con afectación bulbar la progresión suele ser primero de miembros superiores.

La ELA puede aparecer de forma esporádica o familiar. La forma esporádica representa de un 90% a un 95% de los casos, mientras que la forma familiar el restante 5% a 10% ⁷.

2. Epidemiología

La incidencia en Europa es de aproximadamente 2.16 por cada 100.000 personas al año ⁸, y es mayor en hombres que en mujeres con un ratio aproximado de 1.3 a 1.5. La incidencia aumenta con cada década a partir de los 40 años hasta los 74 años, a partir de entonces disminuye, y la media de edad de diagnóstico es de aproximadamente 62 años ⁹. La incidencia de la ELA ha aumentado en los últimos años, probablemente esto está en relación con la prolongación en la expectativa de vida ¹⁰.

De acuerdo con la Sociedad Española de Neurología, en España se diagnostican 3 nuevos casos de ELA cada día, lo que supone una incidencia anual de 1 por cada 100.000 habitantes, y una prevalencia de 3.5 por cada 100.000 habitantes. Para el año 2021, la ELA afectaba en España a más de 3.000 personas ¹¹. Los pacientes con ELA tienen una supervivencia estimada en 2 a 4 años desde el inicio de los síntomas, aunque puede variar de meses a décadas dependiendo, generalmente, de la aparición, velocidad y tratamiento de la insuficiencia respiratoria secundaria a la debilidad de la musculatura respiratoria ¹¹. La supervivencia es variable en la literatura, pero en general es de 12 a 19 meses desde el diagnóstico, 78% al año ¹², 12% a los 3 años y de 4% a 7% a los 5 años ^{13,14}. La causa de muerte es casi invariablemente respiratoria: desarrollo de insuficiencia respiratoria (IR) y/o neumonías por mecanismos de broncoaspiración en relación con afectación de la musculatura bulbar ¹⁵, en cualquier caso, el determinante principal del pronóstico es la intervención respiratoria, mediante la ventilación mecánica (VM) no invasiva, o la realización de una traqueotomía.

3. Espectro clínico de la ELA

La ELA es la forma más frecuente de patología de motoneurona superior e inferior, pero existe un espectro de alteraciones consideradas como variantes o formas de inicio.

3.1 Atrofia Muscular Progresiva: se trata de una afectación progresiva de la motoneurona inferior. Puede afectar también a la motoneurona superior pero no es lo habitual, si lo hace, suele ser a los dos años del inicio de los síntomas. La afectación casi exclusiva de la motoneurona inferior le confiere a esta variante mayor supervivencia ¹⁶.

3.2 Esclerosis Lateral Primaria: alteración degenerativa y progresiva de la motoneurona superior, tiene una progresión más lenta con síntomas y signos de afectación de motoneurona superior y bulbares, pero pueden nunca llegar a manifestar clínica de motoneurona inferior, aunque no es lo habitual. Aproximadamente un 77% de los enfermos desarrolla la afectación de motoneurona inferior en unos 4 a 8 años ¹⁷. Sin embargo, tanto la esclerosis lateral primaria pura como la ELA con predominio de motoneurona superior tienen en general mayor supervivencia que la ELA clásica ^{17,18}.

3.3 Parálisis Bulbar Progresiva: en esta patología la afectación es de ambas motoneuronas pero con afectación de musculatura craneal. Puede mantenerse confinada a solo a la región bulbar, pero lo más frecuente es que progrese a otros segmentos espinales, y consolidarse como una ELA de inicio bulbar ¹⁹.

3.4 Síndrome Flail Arm: debilidad progresiva de la motoneurona inferior que afecta particularmente la musculatura proximal de miembros superiores. Suele progresar a otros segmentos, pero la afectación del resto de la musculatura y de la respiratoria suele ser tardía ^{20,21}.

3.5 Síndrome Flail Leg: debilidad progresiva de la motoneurona inferior que afecta particularmente la musculatura distal de miembros inferiores. La progresión a otros segmentos es más lenta y la supervivencia es mayor ^{20,21}

3.6 Síndrome ELA plus: clásicamente los pacientes con ELA no desarrollan síntomas de afectación de otro sistema neurológico aparte del motor, pero algunos pacientes pueden presentar, además de la afectación motoneuronal, demencia frontotemporal, disautonomías, parkinsonismo o afectación sensorial. Estas entidades suelen definirse como “síndromes ELA plus”.

4. Factores pronósticos

La IR ocurre en al menos el 80% de los pacientes con ELA, y es la principal causa de muerte ²². Aunque se acepta que la supervivencia estimada desde el diagnóstico de la patología es de unos 3 a 5 años, desde el inicio de la VM es de aproximadamente 13,5 meses y varía en función de la presencia (8,8 meses) o ausencia (15,7 meses) de afectación

bulbar ²³. Sólo del 5% al 10% de los pacientes logran una supervivencia mayor a 10 años ²⁴.

Los estudios que describen los factores pronósticos de los pacientes con ELA con VM no son concluyentes. Algunos autores han descrito como indicadores significativos la capacidad vital forzada (CVF) de la espirometría, y la escala clínica pronóstica ALSFRS-R ²⁵, pero sobre todo la severidad de la afectación bulbar ^{23,26}. Otros describen la edad al diagnóstico y los problemas en el manejo de secreciones bronquiales como factores de mal pronóstico, pero no así la afectación bulbar ²⁷. Y otros incluso han descrito mejoría en la supervivencia en pacientes con VM y afectación bulbar ²⁸.

Los factores pronósticos estudiados en la ELA se dividen en ²⁴:

4.1 Factores demográficos:

4.1.1 Edad: la mayoría de los estudios asocian la edad como un importante factor pronóstico, con una menor supervivencia a medida que aumenta la edad del inicio de los síntomas ^{12-14,24,27,29-31}.

4.1.2 Sexo: la mayoría de los estudios describe mayor prevalencia en hombres ^{8,32}, pero el curso de la patología y el pronóstico no parece estar afectado por el sexo, si bien otros estudios describen peor pronóstico en mujeres ^{14,30,33}.

4.2 Factores clínicos:

4.2.1 Tipo de afectación: el inicio bulbar de la afectación se asocia a peor pronóstico, es el factor de mal pronóstico más descrito en la literatura ^{14,23,24,26,28,29,31,34-41}. El debut respiratorio es infrecuente, pero también de mal pronóstico ^{42,43}.

4.2.2 Retraso en el diagnóstico: los estudios coinciden en que los pacientes que tardan más tiempo entre el inicio de síntomas y el diagnóstico definitivo tienen mejor pronóstico ^{12,14,44}, probablemente porque el ritmo de progresión de la patología es menor. Los pacientes que son rápidamente diagnosticados

posiblemente tengan una enfermedad más y/o u ritmo de progresión de la patología mayor, lo que facilitaría el diagnóstico.

4.2.3 Antecedentes familiares: en general no se han descrito diferencias pronosticas en la ELA esporádica y la familiar, pero diferentes mutaciones del Cu/Zn superóxido dismutasa (SOD1) pueden tener un efecto en la progresión de la enfermedad ^{2,5}.

4.2.4 Rapidez de progresión: se han descrito diferentes parámetros para medir la progresión de la enfermedad: la CVF, la miometría isométrica, la escala ALSFRS-R, el índice de afectación bulbar y global del Medical Research Council (MRC) ⁴⁵. El peor pronóstico se ha asociado al deterioro en todas estas mediciones.

4.2.5 Marcadores biológicos: en algunos estudios se describe la disminución plasmática de creatinina y el número de neutrófilos como factores de mal pronóstico ⁴⁶. La neutrofilia, o la elevación de los neutrófilos con respecto a los linfocitos, se ha descrito recientemente como marcador de progresión de la enfermedad ⁴⁷, y se ha descrito un efecto protector de los niveles séricos altos de creatinina con la incidencia de la ELA en algunas poblaciones ⁴⁸. Otro marcador biológico que se ha asociado con el pronóstico es el aumento de la expresión muscular de la proteína NOGO-A, pero solo se ha estudiado en animales y no tiene aplicación clínica actualmente ⁴⁹.

4.3 Factores psicosociales:

4.3.1 Estrés psicosocial: los pacientes con estrés psicosocial tienen peor pronóstico que los que no lo presentan. Los pacientes solteros tienen peor pronóstico que los casados ^{14,50}.

4.3.2 Funciones cognitivas: entre el 5% y el 10% de los pacientes con ELA desarrollan una demencia frontotemporal, y probablemente la mitad de todos los pacientes desarrollan al menos una sutil afectación de la función cognitiva

temporal y frontal ⁵¹. La demencia frontotemporal es un factor de mal pronóstico ⁵².

4.3.3 Estatus nutricional: la malnutrición es un factor de mal pronóstico importante en la ELA, y se mide habitualmente con el índice de masa corporal (IMC) ³¹.

4.3.4 Estatus respiratorio: varios estudios apoyan que la reducción de la CVF en el momento del diagnóstico es el factor pronóstico de mayor relevancia en la ELA ^{12-14,24,27,29-31}. El sniff nasal inspiratory pressure (SNIP) es, sin embargo, una medida más fiable de la presión intratorácica y ha demostrado predecir el desarrollo de IR de forma más acertada que la CVF ^{53,54}.

4.3.5 Escalas de funcionalidad: la escala ALS fue la primera escala funcional en ELA ⁵⁵, y el ALSFRS-R es su versión posterior revisada ²⁵. La progresión en el deterioro funcional medido con ambas escalas se ha relacionado de forma significativa con el mal pronóstico del paciente. Estas escalas han sido ampliamente validadas para estudiar el pronóstico de la patología ^{23,25,45,52,55,56}.

4.3.6 Criterios de El Escorial: herramienta que define el nivel de seguridad con que se ha hecho el diagnóstico de ELA, clasificando este diagnóstico como definitivo, probable y posible. El diagnóstico definitivo de ELA según estos criterios representa un factor de mal pronóstico ⁶.

4.4 Factores terapéuticos

4.4.1 Fármacos: el Riluzol es el único fármaco en demostrar un efecto positivo e independiente en el pronóstico de estos pacientes y puede prolongar la supervivencia unos 2 – 3 meses ⁵⁷⁻⁵⁹. Su mecanismo de acción es reducir la citotoxicidad inducida por el glutamato, por inhibición de la liberación de ácido glutámico, bloqueo de la estimulación del N-metil-D-aspartato y por efecto directo sobre los canales de voltaje dependientes de sodio. Edaravone es otro fármaco que reduce el estrés oxidativo y puede enlentecer el deterioro funcional

en algunos pacientes con ELA, actualmente se necesitan más investigaciones para asegurar el efecto benéfico contra placebo y en todo caso podría recomendarse sólo en estadios muy precoces de la patología ^{60,61}

4.4.2 Gastrostomía: la gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) es una práctica de uso generalizado para prevenir la desnutrición y la deshidratación cuando los síntomas bulbares impiden la deglución. La PEG ha demostrado aumentar la supervivencia, probablemente evitar broncoaspiraciones, la posibilidad de tratar infecciones respiratorias de forma ambulante, y administrar nutrición y fármacos para la ELA ^{62,63}

4.4.3 Ventilación mecánica: el curso natural de la ELA se ha visto ampliamente afectado desde la indicación de la VM, consiguiendo aumentar la supervivencia de forma notable ⁶⁴⁻⁶⁶ y la calidad de vida de los pacientes con VM no invasiva (VMNI) ^{40,67-70}. Los estudios realizados con VM invasiva (VMI) son más controvertidos, con algunos estudios que refieren no empeoramiento de la calidad de vida del paciente con VMI ⁶⁹, y sin embargo un claro deterioro de la calidad de vida de los cuidadores ⁷¹.

4.4.4 Atención multidisciplinar: los pacientes que son atendidos en centros terciarios con unidades multidisciplinarias especializadas tienen mejor pronóstico que los que son atendidos sólo en consultas monográficas ^{72,73}.

5. Fisiopatología de la afectación respiratoria

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la IR en la ELA tienen finalmente como consecuencias la hipoventilación alveolar, la tos ineficaz y la alteración en los mecanismos de protección de la vía aérea ⁷³.

La hipoventilación alveolar surge por la debilidad progresiva de la musculatura respiratoria inspiratoria, fundamentalmente la del diafragma, disminuyendo la distensibilidad de la caja torácica. En consecuencia, para mantener el volumen minuto respiratorio adecuado se aumenta la frecuencia respiratoria, estableciéndose un patrón

superficial que se acentúa durante el sueño rapid eye movement (REM), cuando va además acompañado de atonía muscular. Finalmente este mecanismo compensatorio aumenta la carga de trabajo respiratorio y lleva al agotamiento muscular que conduce a la hipoventilación. La hipoventilación nocturna mantenida finalmente favorece el desarrollo de la hipoventilación diurna.

La afectación de la musculatura respiratoria espiratoria, como los músculos intercostales internos y rectos abdominales, en conjunto con la afectación de la musculatura inspiratoria y orofaríngea, alteran el mecanismo normal de la tos. La tos se hace ineficaz por afectación inspiratoria (disminución de la incursión diafragmática y por tanto ausencia de inspiración profunda previa a la tos), orofaríngea (ausencia de cierre glótico posterior a la inspiración profunda) o espiratoria (ausencia de contracción enérgica de músculos abdominales e intercostales), o bien por la afectación de todos los grupos musculares respiratorios en grado variable. La tos ineficaz conduce a un mal manejo de secreciones con infecciones respiratorias y atelectasias de repetición.

Las alteraciones en los mecanismos de protección de la vía aérea están relacionadas con la afectación de la musculatura orofaríngea que, además de contribuir con el desarrollo de la tos ineficaz, causa trastornos de deglución con riesgo de neumonías por broncoaspiración.

En la valoración de los pacientes con ELA tiene especial interés el seguimiento clínico neumológico dirigido a detectar síntomas sugestivos de hipoventilación nocturna (somnolencia excesiva diurna, cefalea matutina, obnubilación matutino) y/o afectación diafragmática (ortopnea), además de la realización de pruebas funcionales respiratorias y de intercambio gaseoso, ya que no sólo evidencian el desarrollo de insuficiencia respiratoria, sino que pueden anticipar el desarrollo de la misma, permitiendo actuar de forma precoz. Las pruebas de uso habitual en la práctica clínica diaria para el diagnóstico de la afectación respiratoria neuromuscular son:

- Espirometría forzada: principalmente la CVF, cuyo valor inferior al 80% del predicho se relaciona con posible hipoventilación nocturna. Su realización en decúbito supino permite evaluar de forma aislada la función diafragmática,

cuando la diferencia entre la CVF en sedestación y supino es mayor al 20% se considera patológica ^{63,74}.

- Presiones máximas: la presión inspiratoria máxima (PIM) que evalúa principalmente la función diafragmática, y la presión espiratoria máxima (PEM) que valora la función de la musculatura espiratoria. Valores menores del 50% del valor teórico predicen posible hipoventilación nocturna ^{63,75}.
- Pulsioximetría nocturna: técnica que determina la saturación nocturna de oxígeno y que se asocia con hipoventilación cuando la saturación pulsioximétrica de la hemoglobina es menor al 90% durante más del 10% del tiempo total del registro, o cuando es menor al 88% durante más de 5 minutos continuos ^{63,76}. Sin embargo, la sensibilidad de la pulsioximetría para detectar hipoventilación nocturna es baja, por lo que no se considera actualmente una prueba de detección precoz de hipoventilación ⁷⁷.
- SNIP: prueba realizada en pacientes con afectación de la musculatura orbicular de la boca en quienes la espirometría no es fiable por escape de aire periboquilla. Traduce la presión diafragmática a través de la capacidad para esnifar del paciente, y valores menores a 40 cmH₂O predicen el desarrollo de hipoventilación nocturna ^{53,63}.
- Gasometría arterial basal: evalúa directamente el intercambio gaseoso aunque suele realizarse durante el día. La evidencia de hipercapnia es un signo de indudable hipoventilación pero suele ser tardío. Otros parámetros como la elevación del bicarbonato o del exceso de bases aportan información de posible hipoventilación ⁶³.
- Capnografía nocturna: registro transcutáneo de dióxido de carbono que permite diagnosticar con certeza la hipoventilación nocturna ^{63,76}. Actualmente, es la prueba más específica y sensible para diagnosticar hipoventilación nocturna, para discriminar si la hipoxemia es por un trastorno de ventilación/perfusión o por

hipoventilación, y para detectar posibles problemas relacionados con la hiperventilación nocturna ⁷⁸.

6. Tratamiento con Ventilación Mecánica

La VM es una estrategia terapéutica que consiste en reemplazar o asistir mecánicamente la ventilación pulmonar espontánea cuando esta es inexistente o insuficiente para la vida. Este tratamiento puede instaurarse en forma de VMNI o VMI. La VMI precisa la intubación orotraqueal del paciente y la realización de una traqueotomía para mantenerla de forma crónica, mientras que la VMNI emplea una interfaz que se ajusta a la cara del paciente.

El mecanismo de acción de la VM en pacientes con IRC es multifactorial y clásicamente tres teorías lo explican ⁷⁹⁻⁸¹:

- La IR es secundaria a la fatiga crónica de los músculos respiratorios que conduce a la hipoventilación. En estos casos la VM asegura la ventilación pulmonar adecuada además de descanso muscular, con lo que hay una mejoría de los síntomas y del intercambio gaseoso.
- La VM aumenta el volumen corriente y por lo tanto la distensibilidad pulmonar, eliminando microatelectasias.
- La VM permite corregir la hipercapnia secundaria a la hipoventilación, con lo que se revierte la situación crónica de desensibilización de los centros respiratorios a la hipercapnia, en consecuencia aumenta la ventilación pulmonar y el intercambio gaseoso incluso en las horas en las que no se está utilizando la VM.

La VM en pacientes con ELA puede estabilizar la capacidad vital ⁸², aumentar la oxigenación, disminuir el dióxido de carbono (pCO₂) y mejorar la calidad del sueño ⁸¹, siempre que se utilice durante más de 4 horas al día ⁸³. Su efecto sobre la supervivencia ha sido ampliamente descrito, y es la intervención que consigue el incremento más significativo en pronóstico y en calidad de vida ²⁴. Se ha descrito con VMNI un aumento

de 13 – 25 meses en la supervivencia general ⁸⁴ y 19 meses en los casos de ELA con afectación bulbar ²⁸, aunque la afectación bulbar se relaciona con peor tolerancia de la VM ³⁵. El beneficio en supervivencia es aún mayor si la VMNI se continua con la VMI, llegando alcanzar hasta 207 meses, con una media de supervivencia de 56 meses ⁸⁴.

6.1 Indicaciones de la Ventilación Mecánica: el criterio de indicación de VM es la aparición de síntomas sugestivos de hipoventilación o de disfunción diafragmática, y algún dato funcional que lo apoye ^{28,63}:

- Hipercapnia diurna en la gasometría arterial basal.
- Disminución en más del 80% del valor predicho de la CVF y/o disminución de la CVF en supino con respecto a la sedestación mayor al 20%.
- Disminución mayor al 50% del valor predicho en las presiones máximas.
- Saturación pulsioximétrica de la hemoglobina por debajo del 90% durante más del 10% del tiempo total del registro, o menor al 88% durante más de 5 minutos continuos.
- Capnografía transcutánea con una media por encima de 50 mmHg, o un valor pico mayor a 49 mmHg de dióxido de carbono.

6.2 Monitorización de la Ventilación Mecánica: el objetivo de la VM en la ELA es mejorar la calidad de vida y la supervivencia. La corrección de la hipoventilación nocturna está claramente relacionada con un mejor pronóstico ^{54,85}. Para conseguir estos resultados, es necesario monitorizar la eficacia y el cumplimiento adecuado del tratamiento. La frecuencia de estas evaluaciones está determinada por la gravedad y la rapidez de progresión de la patología que causa la IR. En el caso de la ELA, las guías de práctica clínica nacionales e internacionales recomiendan que se haga al menos cada 3 meses ^{63,73}. Las herramientas clásicas para verificar la eficacia de la VM son:

- 6.2.1 Gasometría arterial basal: en cuanto a la información que ofrece, el pH generalmente es normal en la IRC, por lo que es de poco valor en el seguimiento de la ELA ^{86,87}. El bicarbonato puede ser un indicador de hipoventilación nocturna residual, pero varias patologías y fármacos pueden alterar su concentración, por lo que su elevación puede apoyar la sospecha de hipoventilación, pero como único factor aislado tiene muy poca especificidad ⁸⁸. La elevación de la pCO₂ traduce hipercapnia diurna, pero es un mal indicador de hipercapnia nocturna ^{89,90}. Por tanto, la gasometría arterial basal es una prueba invasiva y dolorosa, difícil de realizar cada 3 meses y con información poco precoz en cuanto a la detección de hipoventilación nocturna.
- 6.2.2 Pulsioximetría nocturna: la pulsioximetría nocturna tiene la ventaja de la simplicidad de la técnica y de su bajo costo, pero es muy poco específica para detectar hipoventilación, pues la disminución de la saturación de oxígeno de la hemoglobina (SpO₂) puede traducir problemas de difusión o hemodinámicos, y no necesariamente problemas de ventilación.
- 6.2.3 Capnografía transcutánea nocturna: la capnografía “end-tidal” y la transcutánea son los sustitutos de las gasometrías arteriales, se trata de estudios que monitorizan la pCO₂ durante el sueño. El capnógrafo “end-tidal” mide la pCO₂ en el aire espirado, por lo que sus valores se pueden sesgar por otras alteraciones de ventilación/perfusión, por el espacio muerto de la interfaz e incluso por el modo ventilatorio. Por estas variables, el capnógrafo “end-tidal” puede subestimar los niveles de pCO₂, lo que le hace una herramienta poco útil para monitorizar hipoventilación nocturna en un paciente con VM ^{77,91}. En cambio, el capnógrafo transcutáneo es una herramienta fiable de monitorización de la pCO₂ cuando el paciente está hemodinámicamente estable, si bien existe controversia sobre su uso para medir puntualmente la pCO₂, su uso continuo aporta información sensible y específica sobre la tendencia de la pCO₂ durante el sueño, más que una medición puntual del mismo ⁹². Las herramientas clásicas para el seguimiento de la VM en pacientes con IRC por ELA, salvo la capnografía transcutánea, son poco específicas para

detectar hipoventilación. La capnografía transcutánea si bien demuestra mayor especificidad, es costosa y sus resultados pueden ser operador dependiente ⁸⁸.

6.2.4 Built-In Software (BIS): una de las mayores contribuciones de la ingeniería medica al campo de la VM es el desarrollo de softwares de monitorización en los respiradores, que permiten hacer un seguimiento detallado de importantes parámetros de la ventilación del paciente de forma económica, no invasiva y práctica. Son los llamados “BIS” ^{77,93-96} que almacenan datos referentes a la VM del paciente y que se pueden descargar en un ordenador en cada consulta. Actualmente alguno de ellos dispone de plataforma virtual de almacenamiento en nube, por lo que se puede monitorizar al paciente a distancia. El BIS es la herramienta más novedosa para el seguimiento de los pacientes con IRC con VM domiciliaria, y que puede proporcionar información importante sobre la efectividad del tratamiento, pero no hay estudios que profundicen en el análisis de la información que aportan como marcadores pronósticos de la ELA. Estos softwares nos aportan datos numéricos que nos permiten monitorizar parámetros como el cumplimiento, las fugas, el volumen corriente, los eventos respiratorios residuales o la proporción de ciclos respiratorios desencadenados por el paciente o el respirador. Registran también los datos necesarios para recrear curvas de flujo y presión durante todas las horas de sueño del paciente, con lo cual pueden detectarse asincronías ventilador/paciente.

Los principales datos del análisis estadístico que aporta el BIS son:

- Horas de uso de la VM: se registra el número de horas totales que ha funcionado el respirador y se presenta el dato en media y mediana de horas de uso cada 24 horas. Este dato se aporta de forma retrospectiva desde la adaptación al respirador, hasta el momento en el que se descarga.
- Porcentaje de inspiraciones espontáneas: Los ciclos respiratorios bajo VM pueden ser espontáneos o controlados. En los primeros, el impulso inspiratorio proviene del paciente, el respirador se activa como consecuencia de la demanda de flujo aéreo del

paciente. Los ciclos controlados son desencadenados por el respirador, ante la ausencia durante un tiempo determinado de impulso respiratorio propio del paciente, o espontáneo. El registro del BIS no solo es capaz de reflejar la cantidad de ciclos respiratorios del paciente, o frecuencia respiratoria, sino que también refleja qué proporción de esos ciclos son espontáneos (desencadenados por el paciente) o controlados (desencadenados por el respirador ante la ausencia de ciclos espontáneos).

- Fugas: se reflejan de forma numérica en los datos estadísticos del software, en L/min, y también en forma de curva en el registro, a manera de tendencia o en cada ciclo, dependiendo del software del respirador.

6.3 Asincronías en Ventilación Mecánica: durante la VM pueden ocurrir eventos no deseados por alteraciones en el número o en la forma de los ciclos respiratorios. Estos eventos son conocidos como asincronías paciente/ventilador y tienen conocidas consecuencias clínicas en pacientes con VMI ⁹⁷. La efectividad de la VM depende en gran medida de la adecuada sincronía entre ventilador y paciente ⁹⁸, algunos autores han descrito cómo estas asincronías se relacionan con alteraciones de parámetros respiratorios biológicos como la SpO₂ nocturna ⁹⁹. Un documento conjunto de expertos de reciente publicación describe una sistemática para describir las asincronías paciente/ventilador también en VMNI ¹⁰⁰, en este estudio se consiguen clasificar y describir nueve asincronías en VMNI mediante un registro que incluye poligrafía respiratoria, que permite evaluar la presurización del respirador, el flujo aéreo del paciente y la movilidad toracoabdominal mediante bandas pletismográficas. Las asincronías descritas se clasifican en:

6.3.1 Asincronías de frecuencia: definidas por una falta de coordinación entre la frecuencia respiratorio del paciente y la del respirador. Los ciclos respiratorios desencadenados por el esfuerzo del paciente reciben el nombre de ciclos “espontáneos”, mientras que los desencadenados deliberadamente por el respirador, sin esfuerzo del paciente, son ciclos “controlados”. Las asincronías de frecuencia descritas son:

- Doble Trigger: ciclo respiratorio duplicado desencadenado por el paciente, ambos ciclos son espontáneos.
- Auto Trigger: ciclo respiratorio duplicado o múltiple, no desencadenado por el paciente sino que es proporcionado deliberadamente por el respirador, se trata de ciclos controlados.
- Uncoupling: ausencia completa de la coordinación entre la frecuencia respiratoria del paciente y la del respirador. Una variante de esta asincronía es el trigger reverso, que se basa en la presencia de un ciclo respiratorio espontáneo desencadenado por un ciclo respiratorio controlado, de manera que es una suerte de doble trigger pero en el que el primer ciclo es controlado y el segundo es espontáneo.
- Esfuerzo ineficaz: se trata de un ciclo respiratorio demandado por el paciente, espontáneo, que no es detectado por el respirador. Sólo se realiza el esfuerzo del paciente pero no la presurización del respirador, con lo que no hay flujo inspiratorio.

6.3.2 Asincronías Intraciclo: se refiere a anomalías dentro del ciclo respiratorio, en las curvas de flujo inspiratorio y/o del flujo espiratorio. Estas asincronías son:

- Demanda de flujo: deflexión en cualquier porción de la curva de flujo inspiratorio, secundaria a que el flujo proporcionado por el respirador es insuficiente para cubrir la demanda del paciente
- Overshooting: rectificación de la porción inicial de la curva de flujo, por excesiva presurización del respirador que crea una entrada de flujo inspiratorio en muy poco tiempo.

- Ciclado largo: porción final de la curva de flujo inspiratorio más prolongada en el tiempo que el esfuerzo inspiratorio del paciente, se trata de un retraso en el cambio de fase inspiratoria a espiratoria del respirador con respecto al del paciente.
- Ciclado corto: curva del flujo inspiratorio con una duración menor al esfuerzo inspiratorio del paciente, de manera que el flujo inspiratorio no cubre todo el esfuerzo respiratorio del paciente.

6.3.3 Eventos respiratorios residuales: disminución periódica de la amplitud de la curva de flujo sin disminución de la curva de presión, lo que sugiere que el flujo del paciente es menor a pesar del correcto funcionamiento del respirador. La persistencia de eventos obstructivos bajo VM se denomina “eventos residuales” y en principio no es un concepto propio de la VM, sino trasladado de pacientes con apnea obstructiva durante el sueño en tratamiento con CPAP. Sin embargo, los eventos residuales en VM han demostrado empeorar el pronóstico en pacientes con ELA ⁸⁵, por lo que su detección y corrección tiene relevancia clínica.

Las asincronías están descritas con poligrafía respiratoria y VM, si bien pueden usarse las curvas del BIS para orientar sobre la frecuencia y naturaleza de estas, y cada vez hay más evidencia de su utilidad y la ventaja que supone tener una herramienta para monitorizar al paciente en domicilio ⁸⁸, no obstante faltan estudios de validación para las asincronías en BIS ⁷⁷.

C. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis

1.1 En pacientes tratados con VM domiciliaria por IRC secundaria a ELA, los ajustes de la configuración del respirador que se hacen gracias a la información obtenida mediante el BIS, prolongan la supervivencia.

1.2 En pacientes tratados con VM domiciliaria por IRC secundaria a ELA, la información que se obtiene mediante el BIS tiene valor pronóstico de la enfermedad.

2. Objetivos

2.1 Objetivo General:

- Analizar la utilidad de la información obtenida mediante el BIS de los respiradores en pacientes con IRC secundaria a ELA, tratados con VM domiciliaria.

2.2 Objetivos Específicos:

- Comparar la supervivencia entre pacientes tratados con VM domiciliaria por IRC secundaria a ELA con ajustes del respirador guiados por la información del BIS, y la de los que no fueron monitorizados con BIS.
- Analizar el valor pronóstico de la información aportada por el BIS de los respiradores de pacientes con VM domiciliaria por IRC secundaria a ELA.

D. MATERIALES Y MÉTODOS

1. Población:

Pacientes con diagnóstico de ELA, en seguimiento en la Unidad Multidisciplinar de Patología Neuromuscular del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, que han desarrollado de forma secundaria una IRC por lo que reciben tratamiento con VM domiciliaria indicado por la Unidad de Ventilación Mecánica del mismo centro.

1.1 Criterios de inclusión:

- Tener el diagnóstico de ELA definida, según los criterios de El Escorial ⁶.
- Tener indicación de VM domiciliaria según los criterios de la normativa SEPAR vigente ⁷³.
- Haber sido adaptados a VM domiciliaria en la Unidad de Ventilación Mecánica del Servicio de Neumología del Hospital Universitario 12 de Octubre, entre febrero 2013 hasta enero 2020.
- Haber tenido un seguimiento regular en la consulta de Ventilación Mecánica, cada 3 meses, de acuerdo con la normativa SEPAR vigente ⁷³.

1.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de variantes de ELA, sin criterios de ELA definida, según los criterios de El Escorial ⁶, como la atrofia muscular progresiva, la esclerosis lateral primaria, la parálisis bulbar progresiva, el síndrome de flail arm o el de flail leg.
- Pacientes que se adaptaron a VM domiciliaria en el servicio de Urgencias y/o en la planta de hospitalización de Neumología, por algún proceso intercurrente y no propiamente por la progresión de la patología, como dicta la historia natural de la enfermedad ^{12,37}
- Pacientes que no tuvieron un seguimiento regular en la consulta de Ventilación Mecánica, cada 3 meses, de acuerdo con la normativa SEPAR vigente ⁷³.
- Pacientes que no disponían de un respirador con sistema de BIS.

- Pacientes que rechazaron el tratamiento con VM domiciliaria, o que tenían un cumplimiento menor de 4 horas continuas al día, necesarias para la efectividad del tratamiento ⁸³.

Se establecieron dos grupos de pacientes para el estudio:

- Grupo BIS: pacientes adaptados a VM por IRC secundaria a ELA, a los que se descargó el BIS del respirador como parte de su evaluación clínica trimestral. Estos datos se recogieron de forma prospectiva, desde febrero 2017 hasta diciembre 2020 o hasta el fallecimiento del paciente.
- Grupo no BIS: pacientes adaptados a VM por IRC secundaria a ELA, con evaluaciones clínicas trimestrales pero sin descarga del Built-In software del respirador. Estos datos se recogieron de forma retrospectiva, desde febrero 2013 hasta febrero 2017.

El criterio de asignación de los pacientes en un grupo u otro fue temporal: a partir de febrero del 2017 y hasta diciembre 2020 se realizó una lectura sistemática del BIS a todos los pacientes con VM domiciliaria. Antes de febrero del 2017 no se realizaba la descarga y lectura del BIS de forma sistemática.

2. Métodos:

Estudio descriptivo y analítico, longitudinal, retrospectivo y prospectivo de la población anteriormente descrita.

Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían respiradores adaptados a la normativa SEPAR vigente para pacientes con ELA ⁷³, asignados por la empresa de terapias respiratorias domiciliarias en función del código postal de cada paciente y con las mismas prestaciones.

En todas las consultas se realizó la descarga de los datos del BIS de cada respirador. Esta descarga se efectuó siguiendo las recomendaciones de cada fabricante en función de las características de cada equipo:

- Para los respiradores ResMed® modelos Astral® y Stellar®: tras encender y desbloquear el equipo, se utilizó un dispositivo de almacenamiento en formato USB, usando la opción “descarga de los todos los datos” en el control de mando del respirador. Una vez concluida la descarga la información se trasladó a un ordenador portátil de la Unidad de Ventilación Mecánica (HP ProBook Intel® Core™). Para la lectura de los datos se usó el software ResScan®.
- Para los respiradores BREAS® modelo VIVO 50®: tras encender y desbloquear el equipo, se utilizó un cable de descarga conectado directamente al ordenador portátil de la Unidad de Ventilación Mecánica (HP ProBook Intel® Core™) y se activó el comando “descarga de datos” en el respirador. Para la lectura de los datos se usó el software VIVO®.
- Para los respiradores Philips® modelo Trilogy 100®: tras encender y desbloquear el equipo, se extrajo la tarjeta de almacenamiento SD y se insertó en el ordenador portátil de la Unidad de Ventilación Mecánica (HP ProBook Intel® Core™). Para la lectura de los datos se usó el software DirectView®.

Se recogieron los datos de los pacientes en 8 visitas consecutivas, cada visita realizada cada 3 meses aproximadamente, como dicta la normativa de seguimiento de pacientes con patologías neuromusculares vigente de SEPAR⁷³, para un tiempo de seguimiento total de unos 24 meses. El análisis de los datos hizo hasta la vista número 8 o la última vista previa al fallecimiento del paciente.

Se analizaron las siguientes variables para todos los pacientes estudiados: edad, sexo, fecha de nacimiento, fecha de diagnóstico de ELA, forma de inicio de la patología, fecha de adaptación a VM, modelo y marca del respirador, modelo y marca de la mascarilla, fecha de exitus, causa de exitus. En el grupo BIS, se recogieron además datos del software en cada revisión en consulta:

- Horas de uso: todos los softwares reflejan las horas de uso del respirador por parte del paciente. Este dato se refleja en horas de uso del respirador por cada 24 horas.
- Porcentaje de inspiraciones o ciclos espontáneos: este dato refleja la proporción de ciclos respiratorios que son iniciados por el paciente (ciclos espontáneos),

considerando el resto como inspiraciones o ciclos respiratorios iniciados por el respirador (ciclos controlados). Todos los pacientes de esta población se adaptaron a VM en un modo espontaneo/controlado, es decir, todos los ciclos respiratorios son espontáneos salvo que haya ausencia de uno o algunos, en cuyo caso se realizan ciclos respiratorios controlados.

- Fugas aleatorias o no intencionales: se refiere a la cantidad de flujo aéreo que no entra en la vía aérea del paciente ni es expulsado por los orificios de fuga intencional de la interfaz. Mientras que la fuga intencional supone la expulsión del flujo espiratorio y, con esto, el exceso de dióxido de carbono, la fuga no intencional o aleatoria supone una ventilación poco efectiva. Este dato fue extraído del software del respirador y registrado en cada visita. Dado que no todos los softwares de los respiradores reflejan las fugas con las mismas unidades ni las miden de la misma forma, se registró la presencia o ausencia de fugas en función de un registro con fugas $> 20 \text{ L/min}^{101}$.
- Presión inspiratoria del respirador: tras la adaptación a VM domiciliaria, la presión inspiratoria del respirador fue registrada y posteriormente se registraron también las modificaciones de esta, que se hicieron en cada visita. Los ajustes de la presión inspiratoria se realizaron en cada consulta en función de la clínica de los pacientes (síntomas sugestivos de hipoventilación y/o hipercapnia) y la información suministrada por el análisis del BIS (asincronías de tipo demandas de flujo).
- Presión espiratoria: tras la adaptación a VM domiciliaria, la presión espiratoria del respirador fue registrada y posteriormente se registraron también las modificaciones de esta, que se hicieron en cada visita. Los ajustes de la presión espiratoria se realizaron en cada consulta en función de la información suministrada por el análisis del BIS, con la observación de asincronía de tipo eventos respiratorios residuales.
- Asincronías: en cada visita se evaluaron las curvas de flujo y presión del software del respirador, para valorar la presencia de asincronías. Las asincronías observadas en la población estudiada fueron eventos respiratorios residuales, esfuerzos ineficaces, autotriggering, ciclado largo y ciclado corto. La clasificación y estadificación de las asincronías se realizó mediante el documento oficial disponible de asincronías en VMNI ¹⁰⁰. Las curvas de flujo y volumen fueron

analizadas las 3 noches previas a la consulta, mientras que los datos estadísticos se recogieron los 30 días previos a la consulta.

- Puntuación por la escala clínica ALSFR-R ²⁵: el ALSFRS-R es un instrumento para medir la progresión de la enfermedad en pacientes con ELA. Consta de 12 ítems agrupados en cuatro campos que gradúan discapacidades en actividades de la vida diaria: función bulbar, función motricidad fina, función motricidad gruesa y función respiratoria. La puntuación máxima es de 48 puntos (sin afectación) y la mínima es de 0 (máxima afectación).

Los ajustes en los parámetros del respirador se realizaron en función de las necesidades clínicas del paciente. Durante la adaptación a VM domiciliaria se usaron presiones en función de la tolerancia del paciente, posteriormente se ajustaron las presiones en función de las necesidades de cada paciente en cada visita:

- Aumento de la presión inspiratoria:
 - Presencia de datos clínicos sugestivos de hipoventilación (somnolencia diurna excesiva, obnubilación matutina, cefalea matutina)
 - Evidencia de hipoventilación en gasometría arterial, capnografía o pulsioximetría ¹⁰²
 - Evidencia de asincronías relacionadas con la demanda de flujo ¹⁰⁰
 - Demanda del paciente, por sensación de disnea por volumen inspiratorio insuficiente.
- Aumento de la presión espiratoria:
 - Evidencia de eventos respiratorios residuales ^{88,100}
- Disminución de la presión inspiratoria:
 - Demanda del paciente, por sensación de excesivo volumen inspiratorio que dificultaba su adaptación a la VM.

3. Análisis de datos:

Para evaluar la normalidad de la distribución de las muestras inferiores a 30, se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk, utilizando en el resto de los casos la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La descripción de los valores cuantitativos se realizó mediante los estadísticos descriptivos de la media, la desviación estándar e intervalo de confianza para la media. Dado que la distribución de algunos datos no fue Gaussiana, se emplearon también otros estadísticos robustos como la mediana, rangos intercuartílicos y se describieron los valores máximo y mínimo.

La descripción de la distribución de las variables categóricas se ha hecho mediante frecuencias absolutas y porcentuales de la distribución.

Se utilizaron diferentes pruebas de independencia dependiendo si la variable cuantitativa se distribuye normalmente en las diferentes categorías de la variable cualitativa (test paramétricos) o por el contrario si no tiene distribución normal en las diferentes categorías de la variable cualitativa (test no paramétricos). El tipo de prueba usada se basó en que la variable categórica o cualitativa tuviese 2 o más de 2 categorías: para variables categóricas de distribución normal con 2 categorías se usó como test paramétrico la prueba T de Student, para las de 3 o más categorías la comparación de medias se realizó a través del análisis de la varianza ANOVA. Para las variables categóricas de distribución no normal con 2 categorías se usó como prueba no paramétrica la prueba U de Mann-Whitney, y si fueron 3 o más grupos la prueba de Kruskal Wallis.

Cuando se quiso observar la independencia entre dos variables cualitativas se usó la prueba de Chi-cuadrado. Para detectar relaciones estadísticamente significativas entre las variables categóricas, se utilizó la prueba exacta de Fisher si no cumplían la hipótesis de utilización del contraste de Chi-cuadrado (80% de las celdas debían tener una frecuencia esperada >5).

Todos los análisis de supervivencia se realizaron comparando la distribución de la sobrevivencia de los grupos estudiados hasta la ocurrencia del evento exitus, mediante la prueba de log-rank, y representados en curvas de Kaplan-Meier.

Todos los contrastes se realizaron a dos colas, tomando como nivel de significación para el rechazo de las hipótesis el 5% (nivel de confianza del 95%), y se utilizó el software estadístico IBM SPSS versión 29.0.

Dado que la ELA se considera una enfermedad rara, es difícil disponer de datos fiables que permitan realizar una aproximación al cálculo del tamaño muestral. Para este estudio se recogió la información de todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y fueron evaluados en la Unidad de Ventilación Mecánica del Hospital Universitario 12 de Octubre, desde enero de 2013 hasta enero de 2020.

4. Tratamiento de los datos obtenidos:

A cada paciente incluido en el estudio se le entregó una hoja de información (Anexo I) y se obtuvo un formulario de consentimiento informado (Anexo II).

Todos los datos clínicos y epidemiológicos de los pacientes fueron extraídos de la historia clínica y se almacenaron en una base de datos codificada y almacenada en un repositorio propio de la Unidad de Ventilación Mecánica del Hospital Universitario 12 de Octubre.

El protocolo del estudio, los formularios de consentimiento informado y las hojas de información a los pacientes fueron aprobados por el Comité de Ética en investigación médica (CEIm) del Hospital Universitario 12 de Octubre, bajo el número N.º CEIm: 18/519 (Anexo III).

D. RESULTADOS

1. Características generales de la población estudiada:

Se evaluaron 120 pacientes con un diagnóstico de ELA y adaptados a VM domiciliaria, 57 pacientes en el grupo BIS (47,5%) y 63 pacientes en el grupo no BIS (52,5%).

La edad media de la población fue de 66,02 años DE \pm 10,8 (rango de 37 a 84). La edad media del grupo BIS fue de 64,53 años DE \pm 10,62 (rango 42 a 84), mientras que la del grupo no BIS fue de 67,37 años DE \pm 10,98 (rango 37 a 83). No hubo diferencias entre las edades de ambos grupos ($p = 0,15$).

La edad mediana diagnóstico de ELA de la población fue de 64 (rango de 28 a 82) años, y la media de 62,63 años DE \pm 11,4. La edad media del grupo BIS fue de 60,05 años DE \pm 11,32 (rango 28 a 81), mientras que la del grupo no BIS fue de 64,97 años DE \pm 11,07 (rango 32 a 82). No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar las medias de las edades al diagnóstico en el grupo BIS y en el no BIS, según la prueba T de Student para datos independientes ($p = 0,95$).

La mediana de la supervivencia en años de la población fue de 2,60 (rango 0,26 a 16,10) años. En el grupo BIS la mediana fue de 3,42 (rango 0,55 a 16,10) años, y en el grupo no BIS fue de 2,12 (rango 0,26 a 7,84) años. Observamos una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia en ambos grupos ($p = 0,001$).

Durante el seguimiento fallecieron 96 pacientes (78%), todas las muertes fueron causadas por insuficiencia respiratoria crónica y progresión de la enfermedad.

En la Tabla 1 se describen las características generales de cada grupo en variables categóricas. La distribución de las variables fue similar en los grupos BIS y no BIS, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellas.

En cuanto al modelo del respirador, en el grupo BIS se registraron 45 Philips Trilogy®, 7 ResMed Stellar®, 1 ResMed Astral®, y 4 BREAS VIVO 50®. En el grupo No BIS

se registraron 41 Philips Trilogy ®, 3 ResMed Stellar ®, 2 ResMed Astral ®, y 10 BREAS VIVO 50 ®. Otros respiradores en este grupo fueron 2 DreamStar ®, 1 Elysee ®, 1 VS Ultra ®, y 1 VSIII ®. Si bien hubo más diversidad de modelos de respiradores en el grupo no BIS, la mayoría de los respiradores en general fue Philips Trilogy ®.

En cuanto al modelo de la interfaz, en el grupo BIS se registraron 50 oronasales (Amara ®, Amara View ®, AirFit F20 ®, Quattro Fx ®, Ultra Mirage ®, Weinmann ®, Apex Wizard ®, y Fisher & Pykel 431 ®), 3 nasales (Mirage Fx ®) y 3 cánulas de traqueotomía (Portex Bivona ®). En el grupo No BIS se registraron 60 oronasales (Amara ®, Apex Wizard ®, Amara view ®, Quattro Fx ®, Fisher & Pykel 431 ®, AirFit F20 ® y Ultra Mirage ®) y 3 nasales (Mirage Fx®). No hubo diferencias en los modelos de interfaz entre ambos grupos y la predominante fue claramente la oronasal.

De la población estudiada, solo se registraron 3 pacientes con VMI (2%), todos en el grupo BIS. Estos pacientes pasaron a VMI por progresión de la enfermedad.

Tabla 1. Características generales de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre. Variables categóricas.

Variable		Grupo BIS (n=57)	Grupo no BIS (n=63)	p
Sexo	Hombre (n=85)	38 (45%)	47 (55%)	0,33
	Mujer (n=35)	19 (54%)	16 (46%)	0,33
Forma de inicio	Bulbar (n=35)	15 (43%)	20 (57%)	0,51
	Espinal (n=85)	42 (49%)	43 (51%)	0,51
Ventilación Mecánica	No Invasiva (n=117)	54 (46%)	63 (54%)	0,06
	Invasiva (n=3)	3 (100%)	0 (0%)	0,06
Modelo de respirador	Philips ® (n=87)	45 (52%)	42 (48%)	0,08
	ResMed ® (n=15)	8 (53%)	7 (47%)	0,08
	BREAS ® (n=13)	4 (31%)	9 (69%)	0,08
	Otros (n=5)	0 (0%)	5 (100%)	0,08
Modelo de interfaz	Oronasal (n=111)	51 (46%)	60 (54%)	0,18
	Nasal (n=6)	3 (50%)	3 (50%)	0,18
	Traqueotomía (n=3)	3 (100%)	0 (0%)	0,18

BIS: Built-In Software.

En la Tabla 2 se describen las características generales de cada grupo en variables cuantitativas. No hubo diferencias entre la edad media ni la edad media al momento del diagnóstico entre los grupos BIS y no BIS.

Tabla 2. Características generales de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre. Variables continuas.

Variable	Grupo BIS (n=57)	Grupo no BIS (n=63)	p
Edad (años)	64,5 ± 10,6	67,3 ± 10,9	0,15
Edad al diagnóstico (años)	60,05 ± 11,3	64,9 ± 11,1	0,95
Supervivencia (años)	3,42 (0,55 – 16,10)	2,12 (0,26 – 7,84)	0,001

BIS: Built in software

En cada consulta se evaluó la escala clínica ALSFR-R a cada paciente, se muestran los resultados en la tabla 3. Se comprueba que la puntuación fue disminuyendo en todos los pacientes en cada visita, acorde con la naturaleza progresiva de la enfermedad.

Tabla 3. Evolución de la media de puntuación en la escala clínica ALSFR-R durante el seguimiento de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Visita	1 (n = 56)	2 (n = 57)	3 (n = 56)	4 (n = 43)	5 (n = 32)	6 (n = 23)	7 (n = 12)	8 (n = 6)
ALSFR-R media (puntos)	26,5	24,3	21,5	21,9	20,0	20,8	20,2	14,5
DE (puntos)	7,4	8	9,1	8,5	8,8	8,8	9,2	6,8

DE: desviación estándar

2. Resultados del estudio de la supervivencia

La mediana de la supervivencia global de esta población de pacientes con ELA y VM fue de 2,60 (0,26 – 16,10) años.

2.1 Supervivencia relacionada con la edad al diagnóstico

En el grupo BIS la media de edad al diagnóstico fue de 60,05 (DE \pm 11,32), mientras que la del grupo no BIS fue de 64,97 (DE \pm 11,06), dada la distribución normal de la muestra se compararon las medias mediante la prueba de T de Student, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0,95$).

La mediana de la edad al diagnóstico de toda la cohorte fue de 64 (rango 28 – 82) años, por lo que se utilizó como punto de corte para estudiar la supervivencia de la cohorte con respecto a esta variable. Se compararon las curvas de supervivencia de Kaplan Meier de los pacientes mayores o menores de 64 años al diagnóstico, mediante la prueba de Log Rank (Mantel-Cox). Se observó una relación estadísticamente significativa entre la supervivencia de pacientes con ELA adaptados a VM en función de la edad al diagnóstico ($p = 0,008$) (Fig. 1).

2.2 Supervivencia relacionada con la forma de inicio de la enfermedad

Como se describe en la Tabla 1, se estudiaron 35 pacientes con ELA de inicio bulbar (29%) y 85 pacientes con ELA de inicio espinal (71%). De los pacientes con inicio bulbar 15 (43%) pertenecían al grupo BIS, y 20 (57%) al grupo No BIS. Mientras que de los pacientes con inicio espinal 42 (49%) pertenecían al grupo BIS, y 43 (51%) al grupo No BIS. Con estas variables se realizó una tabla cruzada y se comparó la distribución de la forma de inicio de la enfermedad entre los grupos BIS y No BIS mediante la prueba de Chi cuadrado, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio en cuanto a la forma de inicio de la enfermedad ($p = 0,51$) (Tabla 1).

La mediana de supervivencia en años para los pacientes con forma de inicio bulbar fue de 2,58 (0,43 a 16,10), mientras que la de los pacientes con forma de inicio espinal fue de 2,62 (0,26 a 13,43) años. Se compararon las curvas de supervivencia de Kaplan Meier de los pacientes con forma de inicio espinal y bulbar, mediante la prueba de Log Rank (Mantel-Cox), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia de pacientes con ELA adaptados a VM en función de la forma de inicio de su enfermedad ($p = 0,81$) (Fig. 2).

2.3 Supervivencia relacionada con el sexo

Como se describe en la Tabla 1, se estudiaron 85 pacientes hombres (71%) y 35 pacientes mujeres (29%). De los hombres 38 (45%) pertenecían al grupo BIS, y 47 (55%) al grupo No BIS. Mientras que de las mujeres 19 (54%) pertenecían al grupo BIS, y 16 (46%) al grupo No BIS. No hubo diferencias entre la distribución de los sexos en el grupo BIS y el no BIS ($p = 0,33$) (Tabla 1).

La mediana de supervivencia en años para los pacientes hombres fue de 2,58 (0,26 a 16,10) años, mientras que la de las mujeres fue de 2,62 (0,33 a 13,43) años. Se compararon las curvas de supervivencia de Kaplan Meier entre los hombres y mujeres de la población estudiada mediante la prueba de Log Rank (Mantel-Cox). Como resultado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia de pacientes con ELA adaptados a VM en función de su sexo ($p = 0,74$) (Fig. 3).

2.4 Supervivencia relacionada con el seguimiento con BIS

La mediana de la supervivencia en años para los pacientes con ELA tratados con VM y en seguimiento con BIS fue de 3,42 (0,55 a 16,10) años, mientras que la de los no tenían seguimiento con BIS fue de 2,12 (0,26 a 7,84) años (Fig. 4).

En el análisis de la supervivencia mediante las curvas de Kaplan-Meier entre los grupos BIS y no BIS, se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los tiempos de supervivencia de ambos grupos según la prueba de rangos logarítmicos ($p < 0,001$) (Fig. 5).

2.5 Supervivencia relacionada con el análisis de los parámetros del BIS

2.5.1 Horas de uso del respirador

En la Tabla 4 se detallan las medidas de tendencia central y dispersión del número de horas de uso del respirador en cada visita. Se ha comprobado la distribución normal de

los datos, por lo que se usan media y desviación estándar como medidas de tendencia central y dispersión. La media en horas del uso del respirador se grafica en la Figura 6. Se observa cómo, según progresa la patología, aumenta el número de horas de uso del respirador.

Tabla 4. Evolución de la media de las horas de uso del respirador durante el seguimiento de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Visitas	1 (n = 57)	2 (n = 57)	3 (n = 56)	4 (n = 43)	5 (n = 32)	6 (n = 23)	7 (n = 10)	8 (n = 6)
Media (horas)	7,50	8,87	11,02	11,53	11,87	12,56	13,60	16,17
DE (horas)	3,07	4,21	4,84	5,15	6,14	6,87	6,51	7,10

DE: desviación estándar

Para el análisis de la supervivencia mediante las curvas de Kaplan-Meier se estratificaron las horas de uso del respirador en tres grupos: uso menor a 8 horas al día (uso nocturno), uso entre 8 y 16 horas al día (uso nocturno y diurno) y más de 16 horas al día (uso continuo). Se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los tiempos de supervivencia entre los grupos según la prueba de log-rank ($p < 0,003$). Los pacientes del grupo de uso nocturno alcanzaron la mediana estimada de supervivencia a los 9,46 años, los del grupo de uso nocturno y diurno la alcanzaron a los 8,34 años, mientras que los del de uso continuo a los 2,78 años (Fig. 7).

2.5.2 Porcentaje de inspiraciones espontáneas

En la Tabla 5 se detallan las medidas de tendencia central y dispersión del porcentaje de ciclos respiratorios espontáneos en cada visita. Se ha comprobado la distribución normal de los datos, por lo que se usan media y desviación estándar como medidas de tendencia central y dispersión. En la Figura 8 se representa la evolución de la media del porcentaje de los ciclos respiratorios espontáneos a lo largo del seguimiento de la población

estudiada. Se observa cómo, al contrario que las horas de uso del respirador, el porcentaje de ciclos respiratorios espontáneos disminuye conforme progresa la patología (Fig. 8).

Tabla 5. Evolución de la media del porcentaje de los ciclos respiratorios espontáneos durante el seguimiento de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Visitas	1 (n = 53)	2 (n = 55)	3 (n = 54)	4 (n = 43)	5 (n = 32)	6 (n = 20)	7 (n = 11)	8 (n = 5)
Media (%)	70,17	64,29	61,63	56,65	53,84	46,75	50,82	38,40
DE (%)	24,61	26,08	27,25	29,89	32,88	34,60	38,42	37,29

DE: desviación estándar

Para el análisis de la supervivencia se estratificaron los ciclos respiratorios espontáneos en cuartiles: cuartil 1 menos del 44%, cuartil 2 del 44% al 74%, cuartil 3 del 75% al 85%, y cuartil 4 más del 85%. Se compararon las curvas de Kaplan-Meier de cada cuartil mediante la prueba log-rank y, en función del comportamiento de la variable (Fig. 9), se agrupó posteriormente en cuartil 1 (< 44% inspiraciones espontáneas) y cuartiles 2, 3 y 4 (> 44% inspiraciones espontáneas) (Fig. 10), observándose diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre ambos grupos ($p = 0,04$).

2.5.3 Presión inspiratoria del respirador

En la Tabla 6 se detallan las presiones inspiratorias del respirador en cada visita. Se ha comprobado la distribución normal de los datos, por lo que se usan media y desviación estándar como medidas de tendencia central y dispersión. Estos resultados se representan en la Figura 11, se puede observar como la presión inspiratoria tiende a incrementarse conforme progresa la patología, por el empeoramiento de la insuficiencia (Fig. 11).

Tabla 6. Evolución de la media de la presión inspiratoria del respirador durante el seguimiento de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Visitas	1 (n = 56)	2 (n = 57)	3 (n = 55)	4 (n = 42)	5 (n = 31)	6 (n = 22)	7 (n = 12)	8 (n = 6)
Media (cmH ₂ O)	13,80	14,79	15,22	15,60	16,29	15,95	17,42	15,67
DE (cmH ₂ O)	2,88	2,82	2,74	3,06	2,83	2,98	3,72	2,65

cmH₂O: centímetros de agua. DE: desviación estándar.

Para el estudio de la supervivencia se estratificó la población estudiada en pacientes que precisaron incrementos de presión inspiratoria (n = 42) (74%) y los que no lo precisaron (n=15) (26%) durante el seguimiento. Se compararon las curvas de Kaplan-Meier de ambos grupos mediante el test de log-rank, sin observar diferencias estadísticamente significativas en la supervivencias de ambos grupos (p = 0,48) (Fig. 12).

2.5.4 Presión espiratoria del respirador

En la Tabla 7 se detallan las presiones espiratorias del respirador en cada visita. Se ha comprobado la distribución normal de los datos, por lo que se usan media y desviación estándar como medidas de tendencia central y dispersión. Estos resultados se representan en la Figura 13, se puede observar como la presión espiratoria tiene una progresión discreta según avanza la patología.

Tabla 7. Evolución de la media de la presión espiratoria del respirador durante el seguimiento de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.

Visitas	1 (n = 56)	2 (n = 57)	3 (n = 55)	4 (n = 42)	5 (n = 31)	6 (n = 22)	7 (n = 12)	8 (n = 6)
Media (cmH ₂ O)	6,52	7,25	7,71	8,14	8,58	7,91	8,00	8,00
DE (cmH ₂ O)	1,59	1,58	1,65	1,58	1,72	1,84	2,21	2,75

cmH₂O: centímetros de agua. DE: desviación estándar.

Se estratificó la población estudiada en pacientes que precisaron incrementos de presión espiratoria (n=22) (39%) y los que no lo precisaron (n=35) (61%) durante el seguimiento. El análisis de la supervivencia se realizó comparando las curvas de Kaplan-Meier de estos grupos, mediante la prueba de log-rank sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia de ambos grupos ($p = 0,72$) (Fig. 14).

2.5.5 Fugas no intencionales

En la Tabla 8 se detalla la proporción de pacientes con fugas no intencionales registradas en el software del respirador en cada visita, tras la adaptación VM. En general, el porcentaje de pacientes con fugas no intencionales se mantuvo estable durante todo el seguimiento (Fig. 15).

Tabla 8. Evolución del porcentaje de pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre con fugas no intencionales.

Visitas	1 (n = 57)	2 (n = 57)	3 (n = 56)	4 (n = 43)	5 (n = 32)	6 (n = 23)	7 (n = 12)	8 (n = 6)
Pacientes con fuga no intencional > 20 L/min (%)	33	23	39	26	34	22	33	33

L/min: litros por minuto.

Posteriormente se estratificó la población estudiada en pacientes que presentaron fugas persistentes durante el seguimiento (n=21) (37%) y los que no las presentaron (n=36) (63%). El análisis de la supervivencia se realizó mediante las curvas de Kaplan-Meier utilizando la estratificación previamente descrita. La diferencia entre las supervivencias no fue estadísticamente significativa según la prueba de log-rank ($p = 0,29$) (Fig. 16).

2.5.6 Asincronías

En la tabla 9 se refleja la proporción de pacientes con alguna asincronía de las observadas a lo largo del seguimiento, en cada visita. Si bien la tendencia es hacia la disminución de su frecuencia, se registran asincronías en todas las visitas (Fig. 17).

Tabla 9. Evolución del porcentaje de pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre con asincronías.

Visitas	1 (n = 57)	2 (n = 57)	3 (n = 56)	4 (n = 43)	5 (n = 32)	6 (n = 23)	7 (n = 12)	8 (n = 6)
Pacientes con asincronías (%)	53	51	43	42	44	26	42	33

La proporción de pacientes con cada asincronía se detalla por separado en la Tabla 10 y se representa en la Figura 18. La asincronía más frecuentemente observada, y que aumenta según progresa la patología son los eventos respiratorios residuales. A pesar de realizar ajustes de la presión espiratoria, los eventos residuales respiratorios constituyen la única asincronía que no puede ser corregida en esta serie (Fig. 19).

Tabla 10. Tipos y proporción de asincronías en pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria con asincronías durante su seguimiento en el Hospital Universitario 12 de Octubre.

Visitas	1 (n = 57)	2 (n = 57)	3 (n = 56)	4 (n = 43)	5 (n = 32)	6 (n = 23)	7 (n = 12)	8 (n = 6)
Eventos respiratorios residuales (%)	23,3	33,3	22	19,6	22,9	16	25	33,3
Esfuerzos ineficaces (%)	16,7	18,3	8,5	6,5	5,7	4	0	0
Autotriggering (%)	6,7	3,3	3,4	4,3	5,7	0	0	0
Trigger reverso (%)	3,3	1,7	5,1	2,2	2,9	8	0	0
Demanda de flujo (%)	5	7	10	15	6	0	17	0
Ciclado largo (%)	2	2	0	0	0	0	0	0
Ciclado corto (%)	3	2	0	0	0	0	0	0

Se estratificó la población estudiada en pacientes que presentaron asincronías persistentes durante el seguimiento (n=14) (25%) y los que no las presentaron (n=43) (75%), y se compararon las curvas de Kaplan-Meier para comparar las supervivencias en ambos grupos mediante la prueba de log-rank, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,76$) (Fig. 20).

F. DISCUSIÓN

1. Análisis de las características generales de la población

Para este estudio se recogieron los datos de los pacientes con diagnóstico de ELA en seguimiento en la Unidad de Patología Neuromuscular y ELA del Hospital Universitario 12 de Octubre, con insuficiencia respiratoria secundaria a su patología y tratados con VM domiciliaria, con la finalidad de determinar la utilidad del análisis del software del respirador en el seguimiento por la Unidad de Ventilación Mecánica del centro. Otros autores han descrito el BIS como herramienta de monitorización y seguimiento ^{88,103}, pero no se ha analizado el valor pronóstico de la información que aporta, o si las modificaciones que se hacen gracias a los datos que ofrece puede impactar en la supervivencia de los pacientes.

Esta serie está formada por 120 pacientes con diagnóstico de ELA e insuficiencia respiratoria secundaria, todos adaptados a VM con buen cumplimiento y con características generales similares a las descritas en la literatura: la mayoría de los pacientes fueron hombres, en la quinta década de la vida y con una forma de inicio de la enfermedad predominantemente espinal ^{8,11,29,33,104}.

Entre los dos grupos estudiados, el grupo BIS y el no BIS, las características fueron también similares. No se observaron diferencias en sexo ni en forma de inicio de la patología. En ambos grupos se usaron los mismos respiradores e interfaces, de manera que se trató de grupos homogéneos y sin diferencias significativas entre sí. Los únicos tres pacientes que recibieron VMI estaban en el grupo BIS, sin embargo este no fue un factor estadísticamente significativo (Tabla 1).

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad de los pacientes, ni la edad que tenían en el momento diagnóstico (Tabla 2), pero sí en la supervivencia en años en cada grupo, lo cual se desarrollará en detalle en lo sucesivo.

2. Análisis de la supervivencia de la población

La supervivencia mediana global de esta población de pacientes con ELA y VM fue de unos 28 meses, por debajo de los 48 meses descritos por Tagami et al. ⁵⁰ y por encima de los datos de otras series, como los 13,5 meses de Glez Calzada et al. ²³ o los 17 meses de Bourke et al. ²⁶. Pero similar a los 20 meses de Forbes et al. ³⁸, o a los 23 meses descritos por San Juan et al. ⁶⁶ y Georges ⁸⁵.

Algunos autores describen la supervivencia de su población global de ELA sin diferenciar si son pacientes tratados con VM o no. Es un punto importante, dado que está ampliamente reconocido que la VM aumenta la supervivencia en pacientes con ELA ^{28,34,50,64,65} más aún si la VMNI se continúa con VMI por progresión de la enfermedad, en este caso la supervivencia puede llegar hasta 207 meses ⁸⁴.

La supervivencia es por tanto muy variable en la literatura, esta variabilidad está muy en relación con el desarrollo o no de insuficiencia respiratoria, y de la efectividad o no del tratamiento con VM.

2.1 Supervivencia relacionada con la edad al diagnóstico

La edad al diagnóstico está descrita como un factor pronóstico en varias publicaciones de la literatura pero su interpretación no ha sido siempre igual: mientras que se sostiene que el pronóstico de la patología empeora con la edad ^{12-14,27,29,30,105}, la edad al momento diagnóstico está relacionada con la velocidad de progresión de la patología. De esta forma, los pacientes con mayor tiempo transcurrido entre el inicio de síntomas y el diagnóstico de la patología, tienen mejor pronóstico que aquellos que se diagnostican de forma más precoz, posiblemente porque en estos últimos la patología tiene un curso más agresivo, lo cual facilita el diagnóstico ^{14,24}.

En otras series se describe claramente que la edad avanzada al momento del diagnóstico es un factor de mal pronóstico ^{12-14,24,27,30,31}, sin embargo se trata de estudios de supervivencia que no toman en cuenta el estatus respiratorio del paciente. Esto es, no

separan los grupos de análisis según tengan o no insuficiencia respiratoria tratada, o no, con VM.

Entre los escasos análisis de pacientes con ELA tratados con VM que analizan este factor, el de Peysson y cols. describe mayor supervivencia en pacientes con edades más jóvenes al diagnóstico ²⁷, lo que coincide con nuestra serie, sin embargo entran también en su análisis pacientes intolerantes al tratamiento con VM o con escaso cumplimiento (menos de 4 horas al día); y el de Berlowitz y cols. ²⁸, que en un análisis de más de 1000 pacientes con VM con ELA demostró que una vez que el paciente está tratado con VM, el efecto pronóstico de la edad al diagnóstico pierde impacto.

En este estudio, la edad al diagnóstico fue menor para el grupo BIS, lo que podría indicar que en el grupo BIS el curso de la patología fue más agresivo que en el grupo no BIS, pero esta diferencia no fue significativa estadísticamente (Tabla 2). No obstante, al analizar las curvas de supervivencia según la edad al diagnóstico, observamos un mejor pronóstico en los pacientes con menor edad al momento del diagnóstico, lo que coincide la gran mayoría de los estudios publicados ^{12-14,27,29,30,105} (Fig. 1).

2.2 Supervivencia relacionada con la forma de inicio de la enfermedad

La forma de inicio de la enfermedad, bulbar o espinal, está ampliamente descrita en la literatura como un factor determinante para el pronóstico. La mayoría de los autores coinciden en que la forma de inicio bulbar tiene peor pronóstico y tiene impacto en la supervivencia ^{14,23,24,26,28,29,31,34-41}, sin embargo estas descripciones se han hecho en series de pacientes con y sin insuficiencia respiratoria, por tanto tratados o no con VM. Esto es, no se ha tomado en cuenta la insuficiencia respiratoria ni el tratamiento con VM para evaluar las diferencias en supervivencia.

Aunque en la literatura tradicionalmente se ha descrito que las formas de inicio bulbar tienen peor tolerancia a la VM que las formas de inicio espinal ^{34,35,39}, en algunas series, al igual que en la que se presenta en este estudio, los pacientes tienen buena tolerancia y cumplimiento de la VM de forma independiente a la forma de inicio de su enfermedad ^{65,106,107}.

Los pacientes con formas de inicio bulbar que se adaptan bien a la VM tienen, en cualquier caso, mejor calidad de vida y supervivencia que los que no consiguen hacerlo¹⁰⁸.

En nuestra serie no hay diferencias estadísticamente significativas en el número de pacientes tratados con VM con forma de inicio espinal o bulbar, ni en los años de supervivencia de cada grupo (Tabla 1) (Fig. 2). Nuestros resultados coinciden con al menos otras publicaciones de SanJuan-López y cols.⁶⁶, Peysson y cols.²⁷ y Berlowitz y cols.²⁸ en cuanto a que la forma de presentación de la enfermedad no supone un impacto en la supervivencia, siempre que los pacientes que tengan insuficiencia respiratoria estén bien adaptado a la VM.

Sin embargo, otra serie similar a la que se presenta en este estudio, de pacientes con ELA con VM, describe una diferencia estadísticamente significativa con peor pronóstico para los pacientes de inicio bulbar²³, en esa serie se describe buen cumplimiento de VM de los pacientes bulbares pero no se realiza seguimiento con BIS, es posible que la diferencia con nuestra serie esté justo en el análisis del BIS y las intervenciones que se realizan a partir de la información que este ofrece, para optimizar la VM y proporcionar mayor supervivencia.

2.3 Supervivencia relacionada con el sexo

En general, la literatura sostiene que el sexo es un factor relacionado con la prevalencia de la enfermedad: la patología es más frecuente en hombres que en mujeres^{8,32,38}. Sin embargo el efecto del sexo en la supervivencia es más controvertido.

Algunos autores han descrito un peor pronóstico en mujeres^{14,30,33}, otros no han encontrado diferencias significativas en la supervivencia en función del sexo del paciente^{12,27,28,32,38}.

En esta serie la distribución en cuanto al sexo en el grupo BIS y no BIS es homogénea, no hay diferencias estadísticamente significativas en la distribución en ambos grupos (Tabla 1), ni en la supervivencia en años. No hemos encontrado diferencias

estadísticamente significativas en la supervivencia de los pacientes estudiados en cuanto al sexo (Fig. 3).

2.4 Supervivencia relacionada con el análisis del BIS

Anteriormente, la única manera de evaluar el patrón respiratorio del paciente con la VM en términos de curvas de flujo del paciente y presión del respirador, era a través de estudios de sueño con complejos montajes de bandas pletismográficas toracoabdominales, sensores de pulsioximetría y neumotacógrafos externos. Dada la complejidad del estudio, se solía requerir el ingreso hospitalarios del paciente para realizar de forma efectiva este tipo de monitorización. Desde aproximadamente el año 2009 contamos con la incorporación a los respiradores domiciliarios del BIS.

El análisis del BIS ha sido reconocido por varios autores desde hace algunos años por su practicidad, simplicidad de monitorización, bajo costo y el valor de la información que aportan ^{77,88,94,95,109}.

Algunos datos que aporta el BIS del respirador, aparte de ser información clínica útil para el médico y que puede facilitar la toma de decisiones clínicas en cuanto al respirador ⁹⁵, están validados en estudios específicos diseñados con neumotacógrafos y simuladores. Los parámetros que específicamente se han validado con un excelente grado de concordancia con monitores externos son las fugas no intencionales y el volumen minuto ⁹⁴, el índice de apneas e hipopneas residual ^{109,110}, el porcentaje de inspiraciones espontáneas ⁸⁸, entre otros. No obstante, algunos equipos pueden subestimar fugas no intencionales o sobreestimar volumen corriente habiendo variabilidad en la forma en la que presentan la información en función de la casa comercial de cada respirador ⁹³.

En nuestra serie la mediana de la supervivencia del grupo BIS fue de 3,42 años, mientras que en el no BIS fue de 2,12 años. Esta diferencia es estadísticamente significativa (Tabla 2) (Fig. 4) entre los grupos y además impactó de manera estadísticamente significativa en la supervivencia de la población estudiada (Fig. 5).

Pero el análisis del BIS es una forma de monitorización que aporta información sobre el patrón respiratorio del paciente, y no directamente una intervención terapéutica que pueda aumentar la supervivencia, por lo que analizamos a continuación la información que ha aportado el análisis del BIS en esta serie y las intervenciones que se realizaron al respecto que pudieron haber impactado en la supervivencia.

2.5 Supervivencia relacionada con los datos del BIS

Dado que en esta serie, el factor determinante de la supervivencia más importante es el análisis del BIS, analizamos los parámetros e información que ha suministrado para valorar posibles factores pronósticos.

2.5.1 Horas de uso de la VM

Las horas de uso de la VM tienen diferentes interpretaciones según la patología causante del fallo respiratorio. En pacientes con EPOC, un aumento de más de 10 horas al día de VM se ha relacionado con un riesgo de muerte mayor ¹¹¹. En pacientes con patología neuromuscular, se ha descrito que el aumento de las horas de uso de la VM, aunque traduzca mayor debilidad muscular respiratoria, se relaciona con una mayor supervivencia ^{112,113}, dado que el respirador suple la función diafragmática. En pacientes con ELA con insuficiencia respiratoria, la VM es la medida más efectiva como tratamiento paliativo de la disnea ^{73,114}.

Es también importante valorar el patrón del cumplimiento. Las horas del día en las que se usa el respirador no siempre son continuas, muchas veces el uso es fragmentado e interrumpido. El uso fragmentado del respirador puede ser una señal de disconfort y, en lugar de ser un tratamiento paliativo de la disnea, empeorar la calidad de vida ^{88,96,99,115}. No hay forma de saber el patrón de cumplimiento salvo mediante el análisis del registro del BIS, por lo que en este sentido es una herramienta fundamental en el seguimiento.

El uso en horas del respirador ha sido asociado al pronóstico en otras patologías ¹¹¹, y también en patologías neuromusculares ^{34,108,112,113}, pero en estos estudios el aumento en horas del uso de respirador confiere a los pacientes mejor pronóstico, porque son

comparados a grupos que no usan el respirador o son intolerantes. Indudablemente, la supervivencia es mayor en los pacientes que usan la VM pero, a nuestro entender, la nuestra es la única serie que analiza las horas de uso del respirador de forma estratificada (uso exclusivo nocturno, uso nocturno y diurno fraccionado, uso continuo) y su relación con la supervivencia en un grupo de pacientes con ELA todos tratados y tolerantes con buen cumplimiento de la VM.

En esta serie de pacientes, el aumento de uso de la VM en horas ha sido rápido (Tabla 4) (Fig. 6), como corresponde a una enfermedad neurodegenerativa rápidamente progresiva. Pero además hemos observado que el número de horas de uso del respirador es un factor pronóstico importante, que se relaciona de forma estadísticamente significativa con la supervivencia (Fig. 7) especialmente en pacientes con un uso mayor a 16 horas al día.

2.5.2 Porcentaje de inspiraciones espontáneas

El porcentaje de inspiraciones desencadenadas por el paciente, o espontáneas, es un reflejo de la fuerza de la musculatura inspiratoria. Así un alto porcentaje de inspiraciones espontáneas en el registro del BIS podría indicar que efectivamente la VM está descargando la sobrecarga que supone la inspiración en un diafragma debilitado, respetando la frecuencia respiratoria neural del paciente pero complementando su volumen corriente con la presión de soporte que se suministra. Por otra parte, un bajo porcentaje de inspiraciones espontáneas indica, en ausencia de fugas no intencionales significativas, que la fuerza de la musculatura inspiratoria está tan disminuida que es incapaz de generar cambios de flujo adecuados que desencadenen la presurización del respirador y, por tanto, el paciente utiliza la frecuencia respiratoria de rescate que se programa en el respirador, con lo que pasaría de un modo ventilatorio espontáneo a uno controlado. Pero esta interpretación exige la ausencia de fugas no intencionales o de eventos respiratorios residuales en las curvas de flujo, pues en estos casos un bajo porcentaje de inspiraciones espontáneas podría indicar esfuerzos ineficaces ⁸⁸.

Por tanto, la interpretación de las inspiraciones espontáneas debe hacerse siempre que no haya eventos obstructivos o fugas, como se ha hecho en esta serie de pacientes. No existen

en la literatura estudios que describan claramente su utilidad clínica, ni que hayan descrito su poder pronóstico.

En esta serie los ciclos respiratorios espontáneos disminuyen en cada visita, conforme progresa la patología (Tabla 5) (Fig. 8). Hemos observado que el porcentaje de inspiraciones espontáneas es un factor pronóstico de importancia al relacionarse de forma estadísticamente significativa con un peor pronóstico y menor supervivencia en pacientes que tienen altos porcentajes de inspiraciones espontáneas (Fig. 9), esto es, en nuestra serie de pacientes hemos observado una mayor supervivencia en los que tienen un bajo porcentaje de inspiraciones espontáneas y, por tanto, se ventilan en modos controlados.

Aunque no se ha estudiado la relevancia pronóstica de la proporción de ciclos respiratorios espontáneos en pacientes con VM con ELA, en otras patologías se ha descrito que un alto porcentaje de inspiraciones espontáneas supone una elevación del drive respiratorio, lo que ha supuesto peor pronóstico ¹¹⁶⁻¹¹⁸ al observarse el desarrollo de más eventos respiratorios residuales y asincronías en pacientes con modos ventilatorios espontáneos sin frecuencia respiratoria de rescate, en los que todas las inspiraciones son espontáneas, que en los que se han ventilado con modos asistidos controlados con frecuencia respiratoria de rescate ¹¹⁹. Por tanto, aunque no se trate de la misma patología, el porcentaje de inspiraciones espontáneas elevado asociado a un mal pronóstico es un punto en común entre nuestra serie y la literatura descrita.

2.5.3 Presión inspiratoria del respirador

En esta serie, se registró un incremento progresivo de la presión inspiratoria del respirador durante el seguimiento de los pacientes (Tabla 6) (Figura 11). El incremento de la presión de soporte de forma progresiva en función de la velocidad de progresión de la patología y desarrollo de hipoventilación, es una forma de tratamiento de la insuficiencia respiratoria razonable, que se realiza en la práctica clínica diaria y que tiene descripción en la literatura ^{54,120}. En esta serie se observa cómo se incrementa la presión inspiratoria a la par que disminuye la puntuación en la escala clínica funcional ALSFRS-R (Tabla 3).

Sin embargo, aunque el empeoramiento de la insuficiencia respiratoria claramente determine el pronóstico del paciente, en esta serie el incremento de la IPAP para combatir esa progresión no consiguió mejorar el pronóstico en años de vida.

Los pacientes que no requirieron aumento de IPAP durante su seguimiento presentaron una mediana estimada de supervivencia de 5,40 años, la de los que sí lo requirieron fue de 3,94 años, con esto: la progresión de la insuficiencia respiratoria y por tanto el aumento de la IPAP constituyeron un factor de mal pronóstico, pero esta diferencia no consiguió la significación estadística (Fig. 12).

2.5.4 Presión espiratoria del respirador

En el paciente con patología neuromuscular el incremento de la presión espiratoria se justifica principalmente por la presencia y/o el desarrollo de obstrucciones de vía aérea superior o eventos respiratorios residuales ^{54,88,100}. El desarrollo de eventos residuales en el seguimiento de pacientes con ELA con VM ha demostrado tener valor pronóstico, y la corrección de estos con aumento de la EPAP ha demostrado al menos en una serie de pacientes, mejorar la supervivencia ⁸⁵.

Pero no todos los eventos respiratorios residuales son obstrucciones, y por tanto no todos mejoran aumentando la EPAP. Algunos autores han demostrado que las obstrucciones pueden ser de origen central, progresión bulbar de la enfermedad, o incluso de naturaleza mecánica, por retracción del maxilar inferior como efecto de la interfaz ^{88,121-123}. En estos casos el aumento de la EPAP no consigue corregir esta asincronía.

En esta serie, se registró un incremento progresivo de la EPAP durante el seguimiento de los pacientes (Tabla 7) (Fig. 13). El incremento de la EPAP se realizó ante la presencia de eventos respiratorios residuales, sin embargo, la necesidad de aumento de EPAP durante el seguimiento no solo no se relacionó de forma estadísticamente significativa con la supervivencia en años (Fig. 14), sino que además, en las últimas visitas, se observó el desarrollo de nuevos eventos que no respondían al aumento de la EPAP (Figura 19).

En esta serie, aunque los pacientes que precisaron aumentos de la EPAP tuvieron una supervivencia menor que las que si lo precisaron, esta diferencia no alcanzó la

significación estadística. Nuestros resultados, por tanto, difieren de los conseguidos por Georges y cols.⁸⁵ quienes consiguen corregir estos eventos con aumento de la EPAP, y por tanto posiblemente parte de los eventos que hemos encontrado no sean susceptibles de corrección exclusivamente con incremento de la EPAP, como describe Sayas y cols.¹²¹.

2.5.5 Fugas no intencionales

La presencia de fugas es inherente a la VMNI, y las no intencionales son la principal causa de asincronías en el paciente ventilado¹²⁴.

Varios estudios han demostrado la variabilidad entre los diferentes softwares para detectar y notificar sobre la presencia y cuantía de las fugas^{93,125}. En general se acepta como punto de corte mayor de 20 L/min para definir una fuga no intencional o masiva, a partir de uno de los primeros estudios analizando el tema¹⁰¹.

Si no se analiza el registro del BIS no hay forma precisa de saber si el paciente tiene fugas importantes, salvo una sensación subjetiva y no cuantificable de hiperpresión (en relación con la compensación de las fugas) y sequedad bucal matutina. El análisis del BIS es necesario para la estimación correcta de las fugas¹²⁴. Las publicaciones más recientes recomiendan sistemáticamente el análisis del BIS al menos para estimar fugas y comprobar las horas de uso¹⁰³.

En esta serie, aproximadamente un tercio de los pacientes presentaron fugas no intencionales en cada visita (Tabla 7) y la proporción de pacientes con fugas no intencionales fue más o menos estable (Fig. 15), pero la persistencia de fugas superiores a 20 L/min a los 18 meses desde la adaptación se relacionó de forma estadísticamente significativa con la supervivencia y constituyó un factor de mal pronóstico.

No obstante, a lo largo del seguimiento, tras analizar al grupo de pacientes que mantuvo fugas persistentes y los que lo las tuvieron, no hubo diferencias estadísticamente significativas en años de supervivencia: si bien la supervivencia fue mayor en los pacientes que no presentaron fugas no intencionales, esta diferencia no alcanzó la significación estadística en los análisis de supervivencia (Fig. 16). Aunque en la literatura

no se ha analizado la supervivencia de los pacientes con ELA con VM en función de las fugas, González-Bermejo y cols. han descrito que el fracaso de la VM tiene relación estadísticamente significativa con la supervivencia, y que la principal causa del fracaso son justo las fugas persistentes ¹²⁶. En este aspecto, nuestros resultados son similares a los suyos.

2.5.6 Asincronías

Los softwares de los respiradores son capaces de registrar datos numéricos, pero además reconstruyen con sus mediciones curvas de flujo aéreo y presión. La interpretación de estas curvas permite un mejor entendimiento de la mecánica ventilatoria del paciente y su interacción con el respirador, si bien la descripción de las asincronías se ha realizado no con el BIS sino con poligrafías o polisomnografías con VM ^{98,100} las curvas del BIS ofrecen imágenes similares a estudios de sueño más complejos, con la simplicidad de valorarlas en cada consulta sin más equipos necesarios que el propio respirador del paciente ^{77,98}.

Varios autores han descrito la presencia de asincronías en pacientes con VM domiciliaria, la mayoría de ellas causadas por fugas o por obstrucciones de vía aérea superior ⁸⁸. Estas asincronías pueden ser asintomáticas para el paciente e imperceptibles en las gasometrías arteriales diurnas ⁸⁹, incluso causando disminuciones importantes de la oxigenación nocturna ⁹⁹. Los métodos de seguimiento tradicionales como la pulsioximetría nocturna y la gasometría arterial son poco sensibles para detectar interacciones anómalas entre el paciente y su respirador durante el sueño ^{99,124,127}, por lo que nuevas formas de monitorizar la VM del paciente con ELA son absolutamente necesarias.

La monitorización óptima descrita en la literatura es la poligrafía respiratoria bajo VM y la capnografía nocturna ^{77,89-91,103}, pero ambos métodos requieren, en nuestro medio, el desplazamiento del paciente a un centro sanitario para su monitorización nocturna, lo cual implica mayor incomodidad para el paciente de difícil desplazamiento y mayores costos para la institución ⁹⁵.

El análisis del BIS es una forma práctica y eficaz para valorar la correcta interacción paciente respirador, sin la necesidad de desplazamiento del paciente y evaluando la situación real del paciente en el domicilio, y durante más tiempo. Por tanto, las recomendaciones actuales apoyan el seguimiento con este método, y aunque se reconoce que faltan estudios de valoración de mucha de la información que aportan, el análisis del BIS aporta información de gran relevancia, como la fuga y el cumplimiento ^{88,94,95,103,124} algunos de ellos con validación en comparación con poligrafías bajo VM, como el índice de eventos respiratorios residuales ¹⁰⁹.

En nuestra serie se observó algún tipo de asincronías en un rango de 26% a 53% de los pacientes, dato similar al 21% descrito por Aarrestad et al. ¹²⁷ o el 58% de Carlucci et al ¹²⁸ (Tabla 9) (Fig. 17).

La asincronía más frecuentemente en esta población fueron los eventos residuales respiratorios en un rango de 16% a 33% de los pacientes según la visita, y es la única asincronía que se mantiene en todas las visitas (Tabla 10) (Fig. 18). Estas cifras son similares a otras publicadas, que varían entre un 34% ¹²⁷ y 67% ¹⁰³ otros autores como Vrijssen y cols., quienes coincidimos en que se trata de la asincronía más frecuente, aunque describen el índice de eventos por hora y no la proporción de pacientes afectados ¹²⁹. Hay gran variabilidad entre la proporción de eventos residuales respiratorios descritos en la literatura, probablemente en función de la patología que causa la VM y, en los casos de ELA, la cantidad de pacientes con afectación bulbar en las series.

Las consecuencias de los eventos respiratorios residuales son aún más variables: mientras algunos autores han demostrado que representan un factor de mal pronóstico con empeoramiento de la supervivencia ⁸⁵ otros no consiguen relacionar la supervivencia con la presencia de esta asincronía ¹²⁷. En esta serie no encontramos relaciones estadísticamente significativas entre la proporción de pacientes con eventos respiratorios residuales y su supervivencia en años.

La presión espiratoria del respirador determina en gran medida la permeabilidad de la vía aérea superior. La aparición de estos eventos respiratorios residuales requiere, al menos como primera medida, un aumento de la presión espiratoria del respirador ^{88,121}. En esta serie se ha registrado un ascenso discreto pero progresivo de la presión espiratoria (Tabla

7) (Fig. 13), que coincide con la presencia de eventos residuales respiratorios pero que, en las últimas visitas, no parecen responder al incremento de la EPAP (Fig. 19).

Se ha descrito poco sobre los resultados de los ajustes que se hacen en el respirador como consecuencia de información proporcionada por el análisis del BIS, Fanfulla y cols. describieron que estas modificaciones conseguían aumentar las horas de uso de la VM y disminuir las fugas no intencionales ⁹⁹, pero no relaciona los resultados con la supervivencia.

Los esfuerzos ineficaces son también frecuentes y se han descrito en como la asincronía más frecuente por varios autores ^{99,124,128}. Vaporidi et al. describen la presencia de esta asincronía hasta en un 38% de los pacientes críticos con VMI y que su aparición y persistencia aumentan la mortalidad ⁹⁷.

En nuestra serie, los esfuerzos ineficaces fueron disminuyendo progresivamente hasta la práctica desaparición de estos (Tabla 10) (Fig. 18). No encontramos relaciones estadísticamente significativas entre la aparición de esta asincronía ni su resolución con la supervivencia de los pacientes.

El Autotrigger tiene una frecuencia variable, algunos autores lo describen como una asincronía infrecuente ¹²⁹ y en otras series es la más habitual ¹²⁴. Dado que se trata de una asincronía que se relaciona fundamentalmente con las fugas no intencionales, su aparición varía en función de las fugas de la serie estudiada. En nuestra serie estuvo presente solo hasta la visita 5 (15 meses desde la adaptación a VM) en una proporción variable pero en todo caso pequeña de los pacientes (3.3% a 6.7%) (Fig. 18).

La asincronía tipo demanda de flujo está relacionada con el esfuerzo ineficaz, que traduce presión de soporte insuficiente. En nuestra serie estuvo presente en una proporción variable de los pacientes (5% a 17%) (Figura 18).

Las asincronías del ciclado: ciclado largo y corto son también infrecuentes, se observaron en un 2% a 3% de los pacientes, y solo hasta la vista 2 (6 meses desde la adaptación a VM) (Fig. 18).

El trigger reverso es una asincronía compleja que fundamentalmente se relaciona con el “Uncoupling” o asincronía completa paciente/respirador ⁹⁸. Es un hallazgo fundamentalmente descrito en pacientes con VMI y en situaciones críticas de distrés respiratorio con sedación profunda ^{130,131}. En nuestra serie estuvo presente solo hasta la visita 6 (18 meses desde la adaptación a VM) en una proporción variable pero en todo caso pequeña de los pacientes (1.7% a 3.3%) (Fig. 18).

En esta serie, ninguna asincronía por separado estuvo relacionada con la supervivencia, salvo los eventos respiratorios residuales ni constituyeron un factor pronóstico significativo, lo que coincide con otros autores, quienes defienden que la relevancia clínica de las asincronías no está aún demostrada en VM domiciliaria ^{129,132} (Fig. 20).

En general el factor pronóstico de ELA más descrito y con mayor potencia, independientemente de la afectación respiratoria o del uso de VM, es la escala clínica ALSFRS-R ^{23,25,52,56,133-135}. Se trata de una escala funcional clínica que evalúa la progresión de la patología de forma multifactorial y que se relaciona de forma significativa no solo con la supervivencia, sino también con la calidad de vida ²⁵. Aunque esta escala tiene el mismo valor pronostico en pacientes con y sin VM ⁵⁶, es necesario establecer factores pronósticos específicos de pacientes con VM que permitan tomar decisiones clínicas importantes y diseñar estrategias de tratamientos y cuidados paliativos ⁵².

En nuestra serie los factores pronósticos determinantes de supervivencia fueron el seguimiento con BIS (Fig. 5), las horas de uso del respirador (Fig. 7) y la proporción de inspiraciones espontáneas (Fig. 9).

Por otra parte, ni el aumento de la presión inspiratoria, ni la espiratoria, ni la corrección de fugas persistentes ni de los eventos respiratorios residuales, por separado, han conseguido explicar el aumento de la supervivencia que experimentan los pacientes seguidos con análisis de BIS de esta serie. Es posible que se trate de un conjunto de más de una modificación de parámetros para mejorar la interacción paciente/ventilador lo que aumenta la supervivencia, y no los ajustes por separado de cada parámetro. Sería de interés, por tanto, un análisis multivariable de todas más modificaciones que se hacen en el respirador en consecuencia de la información que aporta el BIS; y no un análisis

univariante, como se ha hecho en este estudio. No hay descripciones al respecto en la literatura, lo que lo hace un tema específico y de especial interés para la investigación y publicaciones futuras.

3. Limitaciones del estudio

Este estudio tiene algunas limitaciones que deben ser reconocidas. Fundamentalmente dos. La primera y más importante de ellas es el carácter retrospectivo del estudio, se compara una cohorte con seguimiento estándar y otra con seguimiento, además, con la herramienta de monitorización remota que es el análisis del BIS. Sin embargo el seguimiento no fue paralelo, el grupo no BIS se extrajo de información de historias clínicas con carácter retrospectivo, de manera que pudo haber sesgos de información.

El diseño inicial de este estudio era prospectivo y con aleatorización al azar de los pacientes que conformarían el grupo BIS y el grupo no BIS, por razones epidemiológicas en relación con el SARS COV 2 y la suspensión de las consultas, debió replantearse el estudio y completarlo con pacientes cuyos datos fueron obtenidos de forma retrospectiva.

4. Fortaleza y aplicaciones clínicas del estudio

Este estudio cuenta con varias fortalezas. Se trata de una serie de pacientes diagnosticados y seguidos en la misma Unidad y por los mismos profesionales, siguiendo todos la misma normativa ⁷³.

Los grupos BIS y no BIS, salvo la edad al diagnóstico, tenían una distribución homogénea de características clínicas y demográficas, no hubo diferencias en el modelo de los respiradores ni de interfaces, y el seguimiento clínico en ambos grupos se realizó según las normativas vigentes, cada 3 meses. Se han usado en el seguimiento varios tipos de BIS, no solo el de un fabricante, de manera que los parámetros que se han analizado provienen del análisis de varios fabricantes. Esto hace que la población estudiada sea una muestra representativa de la población real.

La aplicación de estos resultados en la práctica clínica diaria es innegable, se trata de un estudio clínico con pacientes en seguimiento en una unidad especializada de un centro de referencia. El registro del BIS se posiciona como herramienta para el seguimiento de los pacientes con ELA, con parámetros de fácil obtención que deben ser analizados por personal experimentado y calificado, que resultan de gran utilidad pronóstica que puede permitir tomar decisiones y decidir tratamientos de forma anticipada y planificada.

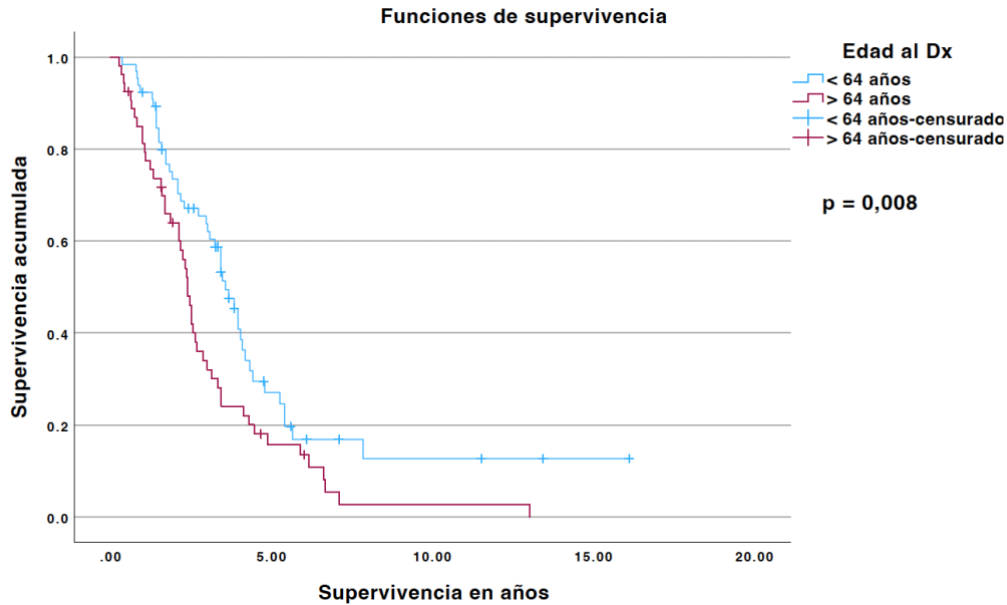
Por otra parte, permite la monitorización a distancia de los pacientes, evitando traslados al centro hospitalario. Este factor es trascendental en esta patología en la que los traslados son progresivamente más complejos, de forma que puede mejorar la calidad de vida del paciente y ahorrar costos a la administración.

G. CONCLUSIONES

1. En esta serie de pacientes con diagnóstico de ELA e insuficiencia respiratoria secundaria tratada con VM, el seguimiento con análisis del BIS ha demostrado ser de gran utilidad para detectar factores pronósticos que nos permitan adecuar los cuidados del paciente a su situación clínica actual y planificar su atención sanitaria en los siguientes meses.
2. Los pacientes que han tenido un seguimiento que incluye el análisis del BIS como herramienta de monitorización, tienen mayor supervivencia que los que no se han seguido con esta herramienta.
3. El análisis del BIS proporcionó también información pronóstica que permitió adecuar y planificar los cuidados sanitarios en función de la situación de cada paciente en cada momento. Los parámetros analizados en el BIS que demostraron tener valor pronóstico fueron las horas de uso de la VM y la proporción de inspiraciones espontáneas. Estos parámetros solo pueden obtenerse mediante el análisis del BIS.

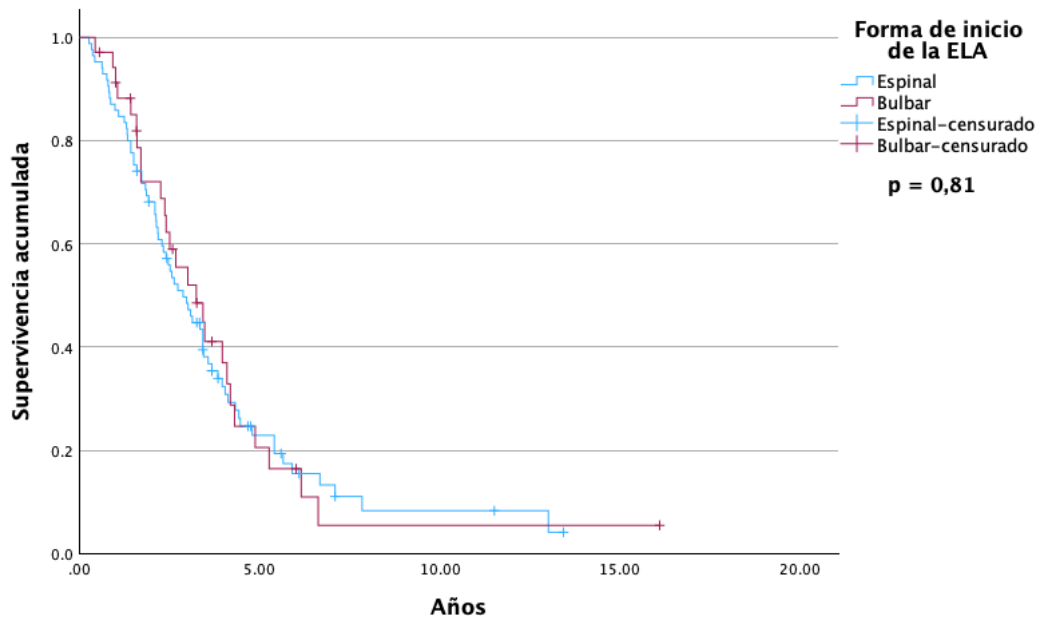
H. GRÁFICOS

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia relacionada con la edad al diagnóstico de la enfermedad de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliar del Hospital Universitario 12 de Octubre.



ELA: esclerosis lateral amiotrófica, VM: ventilación mecánica, Dx: diagnóstico.

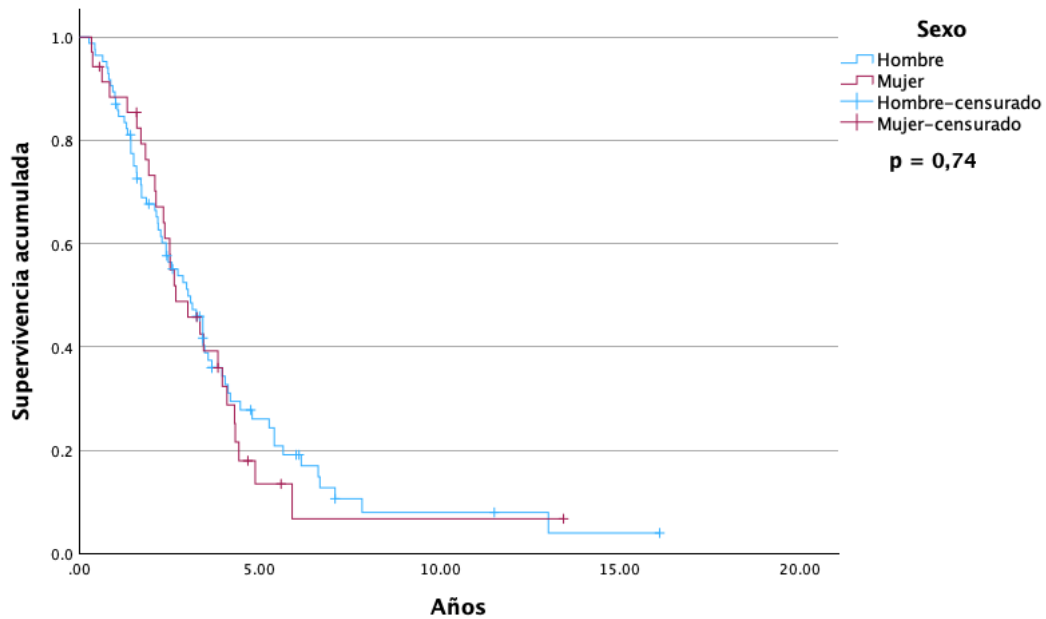
Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia relacionada con la forma de inicio de la enfermedad de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliar del Hospital Universitario 12 de Octubre.



ELA: esclerosis lateral amiotrófica, VM: ventilación mecánica.

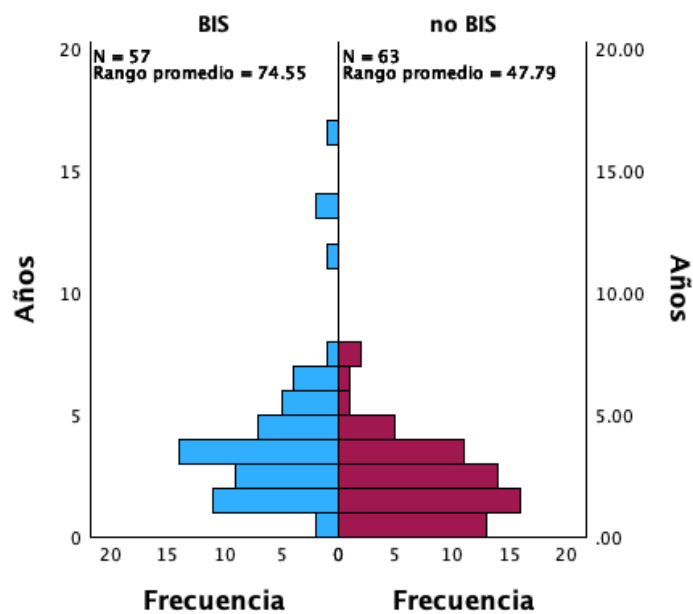
ELA:

Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia relacionada con el sexo de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliar del Hospital Universitario 12 de Octubre.



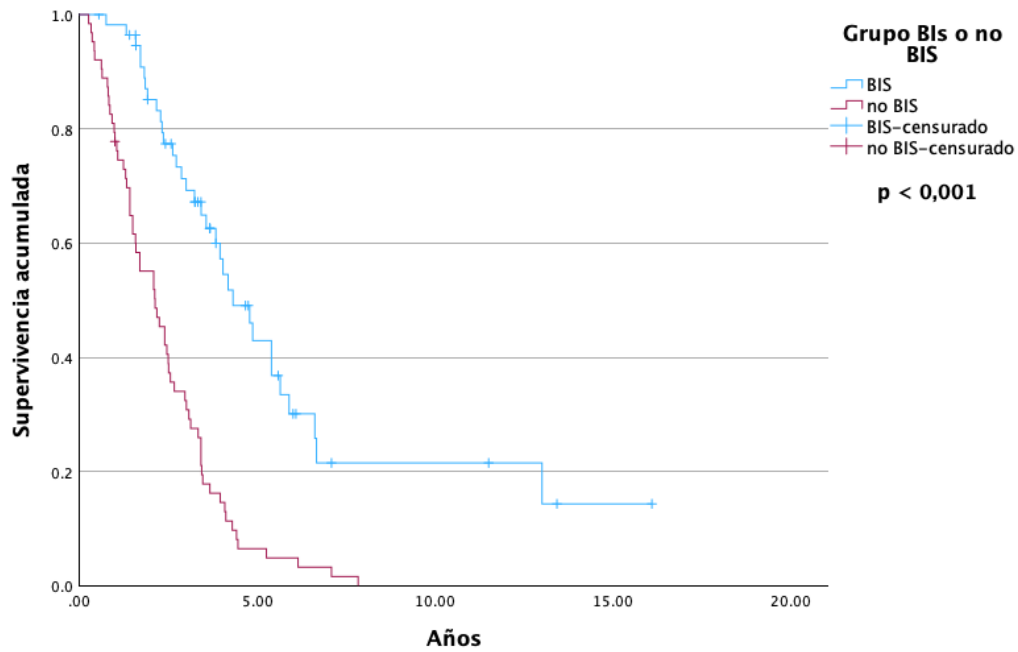
ELA: esclerosis lateral amiotrófica, VM: ventilación mecánica.

Figura 4. Comparación de la distribución de las supervivencias en años de los pacientes con ELA tratados con VM del Hospital Universitario 12 de Octubre, en función del análisis del BIS.



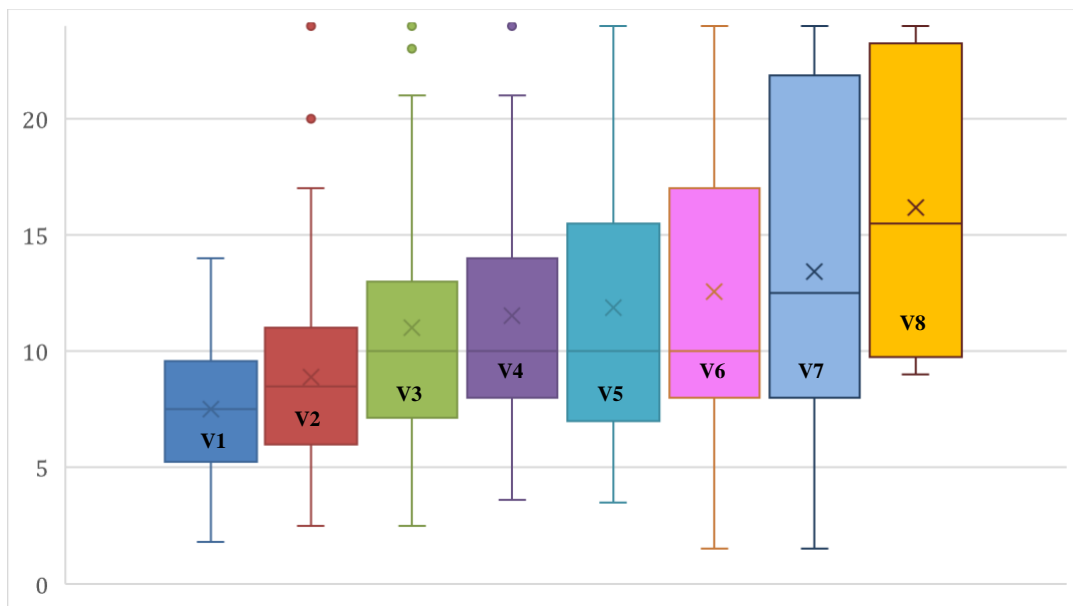
ELA: esclerosis lateral amiotrófica, VM: ventilación mecánica, BIS: Built in software.

Figura 5. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia según el análisis o no del BIS de los pacientes con ELA tratados con VM del Hospital Universitario 12 de Octubre.



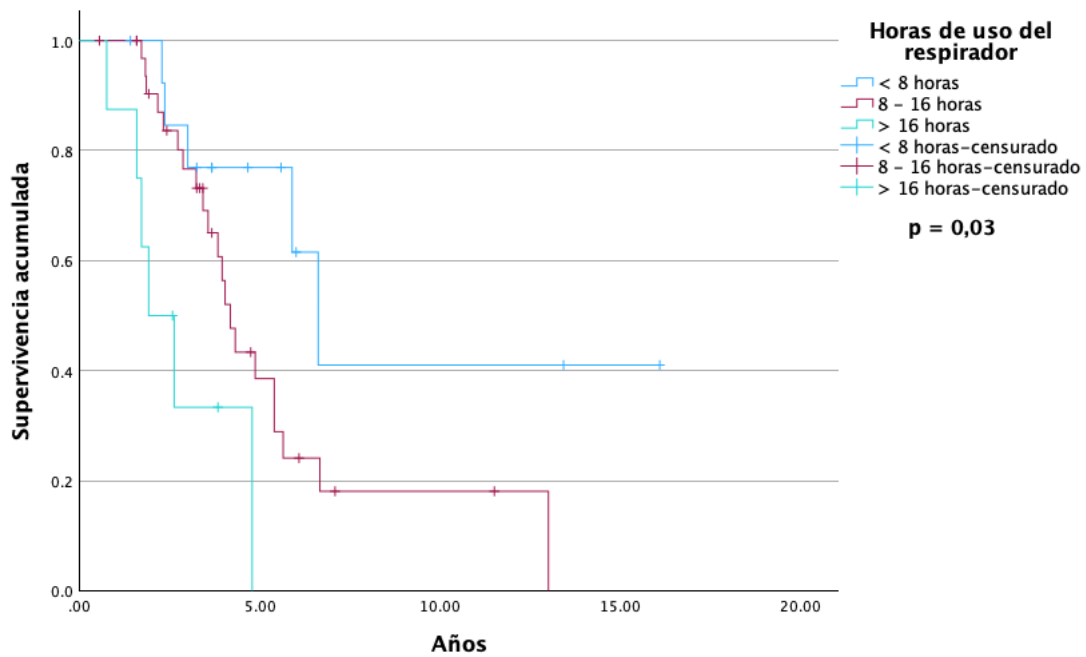
ELA: esclerosis lateral amiotrófica, VM: ventilación mecánica, BIS: Built in software.

Figura 6. Evolución de la media de las horas de uso al día del respirador durante el seguimiento de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliar del Hospital Universitario 12 de Octubre.



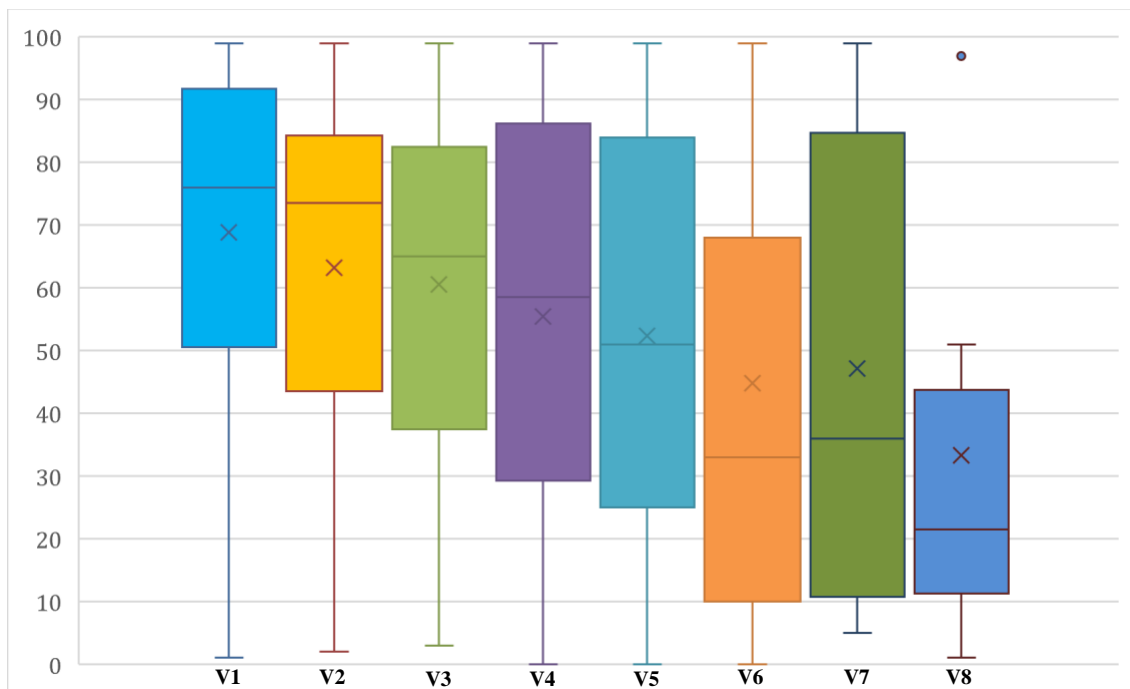
ELA: esclerosis lateral amiotrófica, VM: ventilación mecánica, V: visita

Figura 7. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia relacionada con las horas de uso del respirador de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.



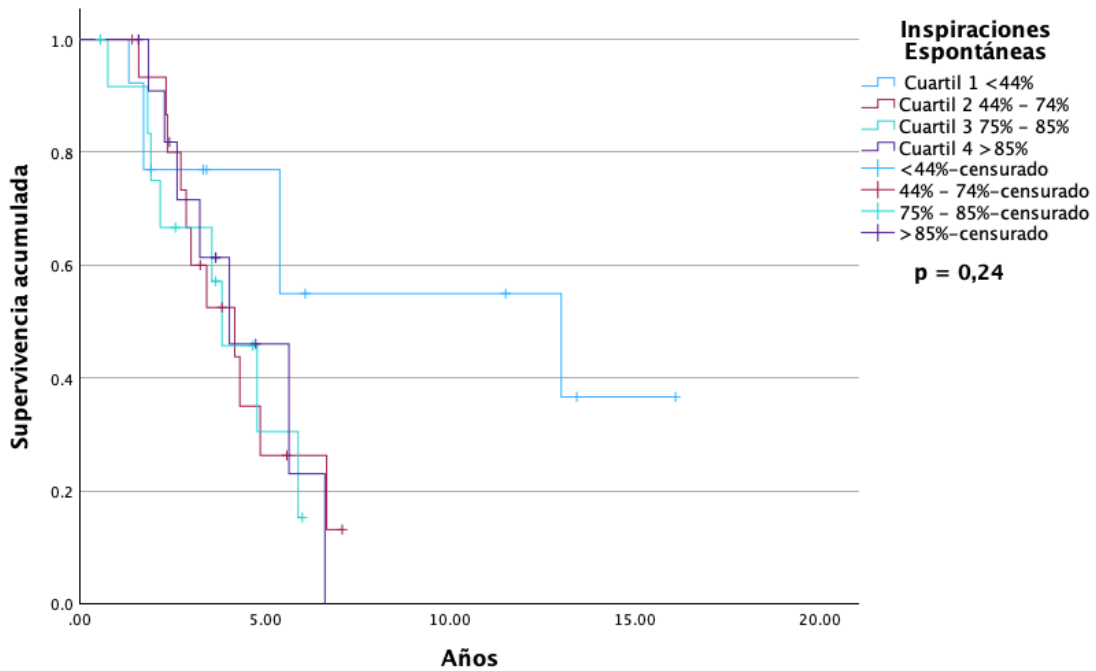
ELA: esclerosis lateral amiotrófica, VM: ventilación mecánica.

Figura 8. Evolución de la media del porcentaje de los ciclos respiratorios espontáneos durante el seguimiento de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.



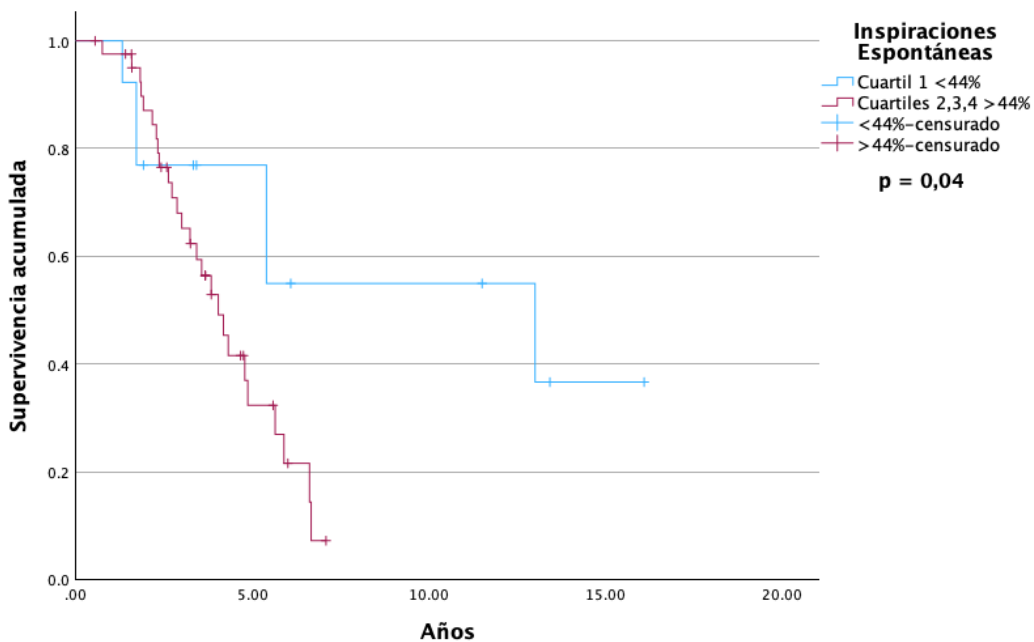
ELA: esclerosis lateral amiotrófica, VM: ventilación mecánica, V: visita.

Figura 9. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia relacionada con el porcentaje de ciclos respiratorios espontáneos por cuartiles de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.



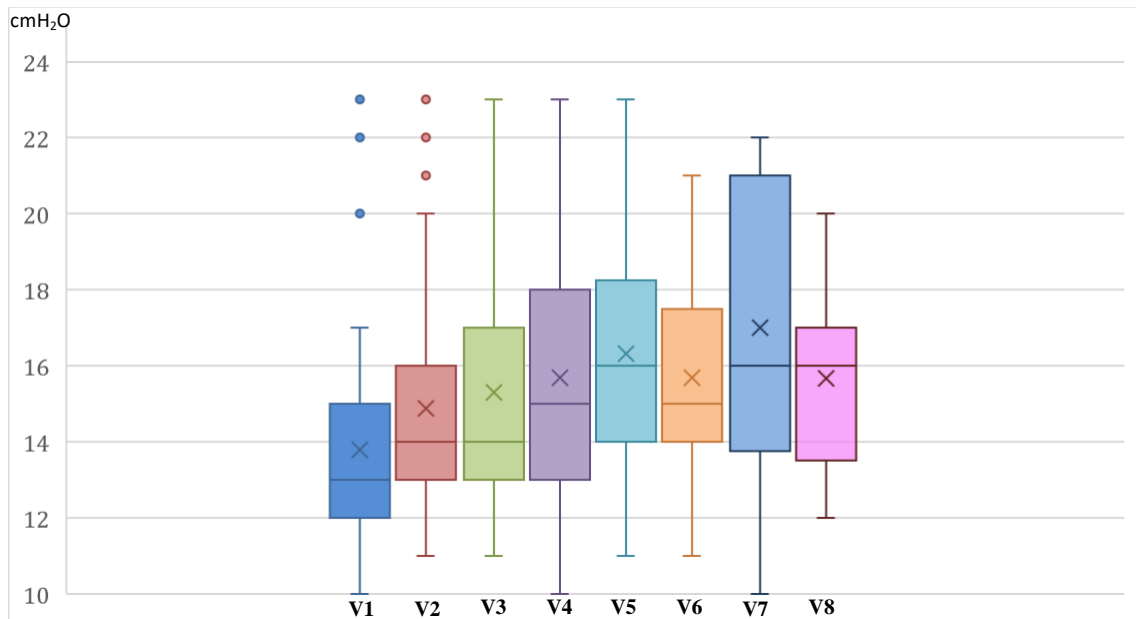
ELA: esclerosis lateral amiotrófica, VM: ventilación mecánica

Figura 10. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia relacionada con el porcentaje de ciclos respiratorios espontáneos de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.



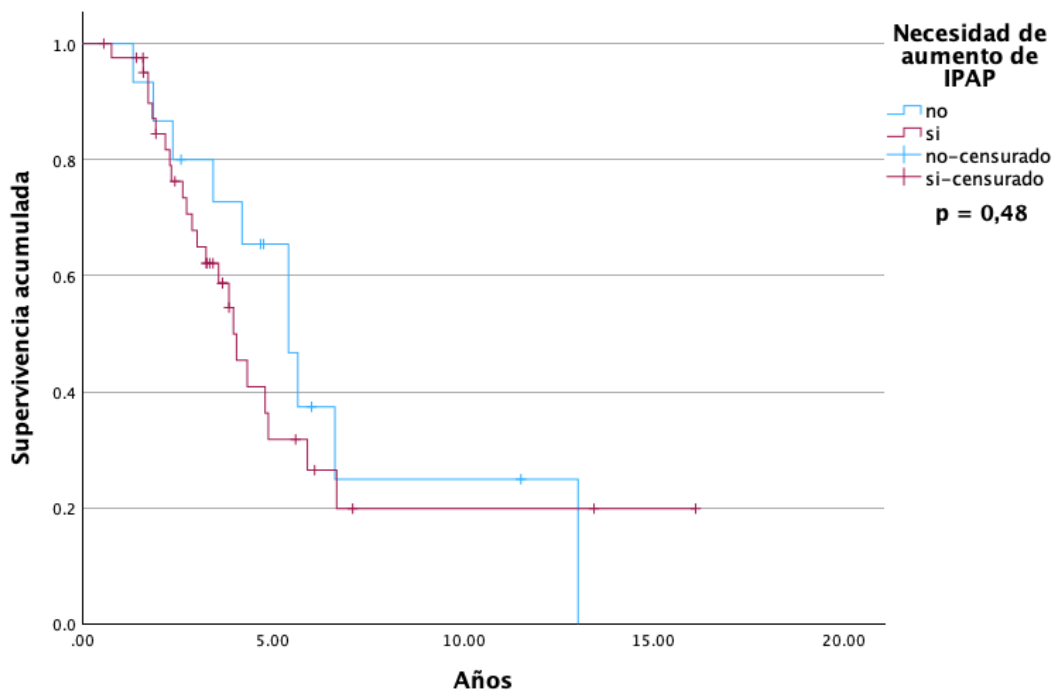
ELA: esclerosis lateral amiotrófica, VM: ventilación mecánica

Figura 11. Evolución de la media de la presión inspiratoria del respirador durante el seguimiento de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.



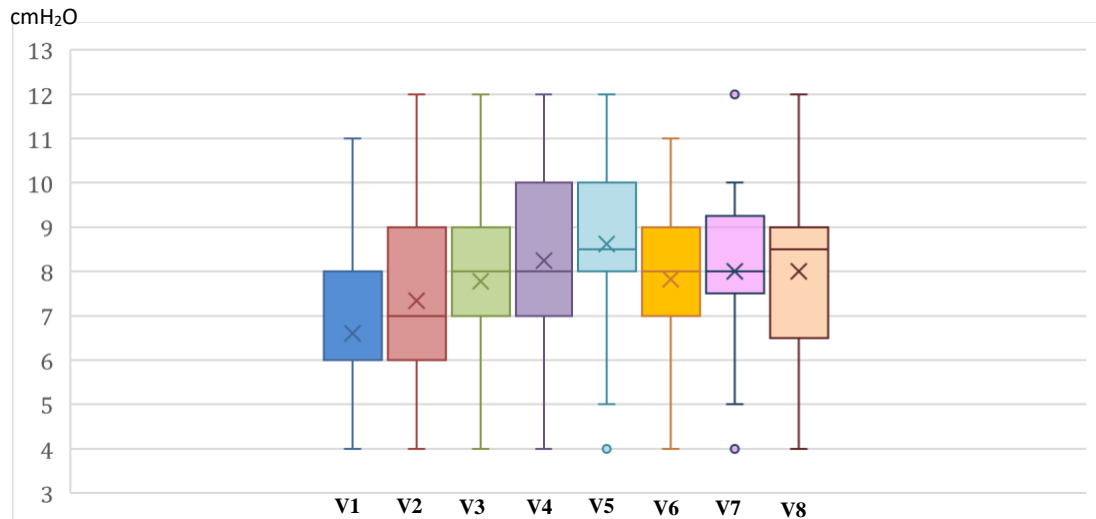
ELA: esclerosis lateral amiotrófica, VM: ventilación mecánica

Figura 12. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia relacionada con el ajuste de la presión inspiratoria de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.



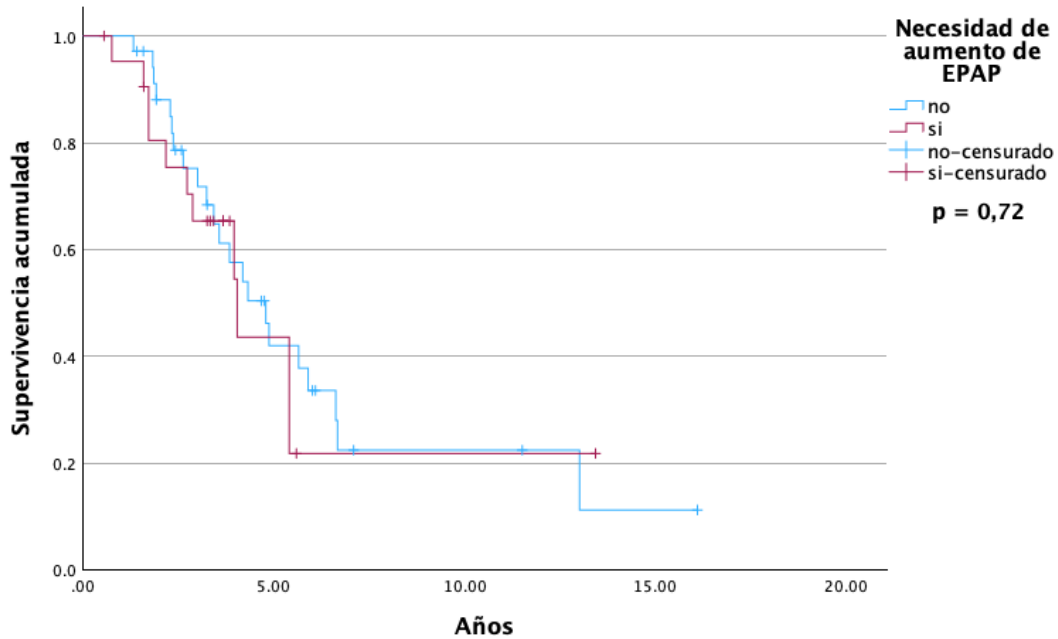
ELA: esclerosis lateral amiotrófica, VM: ventilación mecánica, IPAP: presión inspiratoria.

Figura 13. Evolución de la media de la presión espiratoria del respirador durante el seguimiento de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.



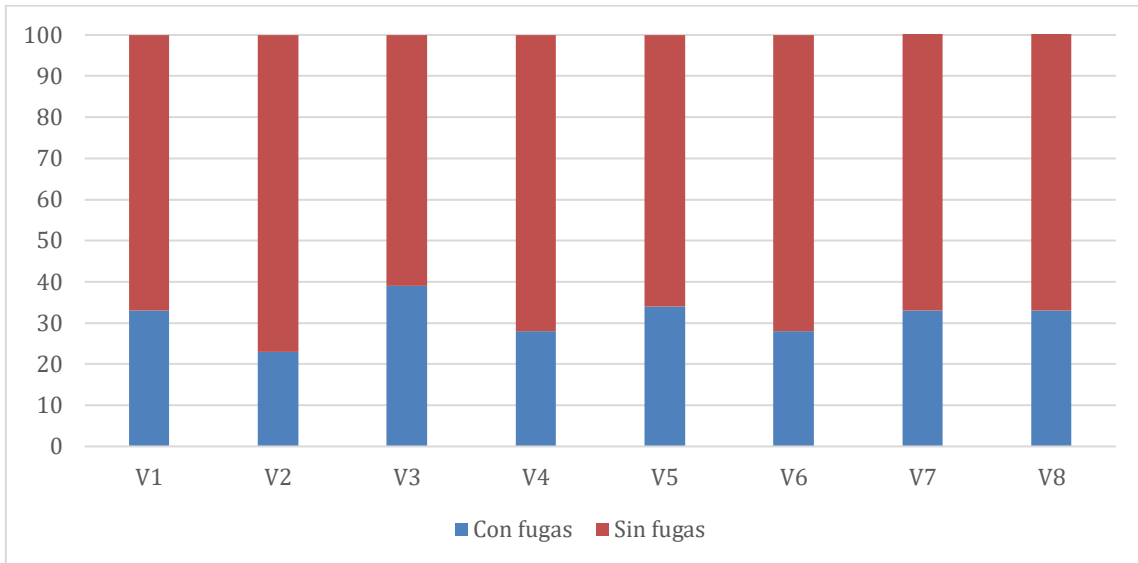
ELA: esclerosis lateral amiotrófica, VM: ventilación mecánica

Figura 14. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia relacionada con el ajuste de la presión espiratoria de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.



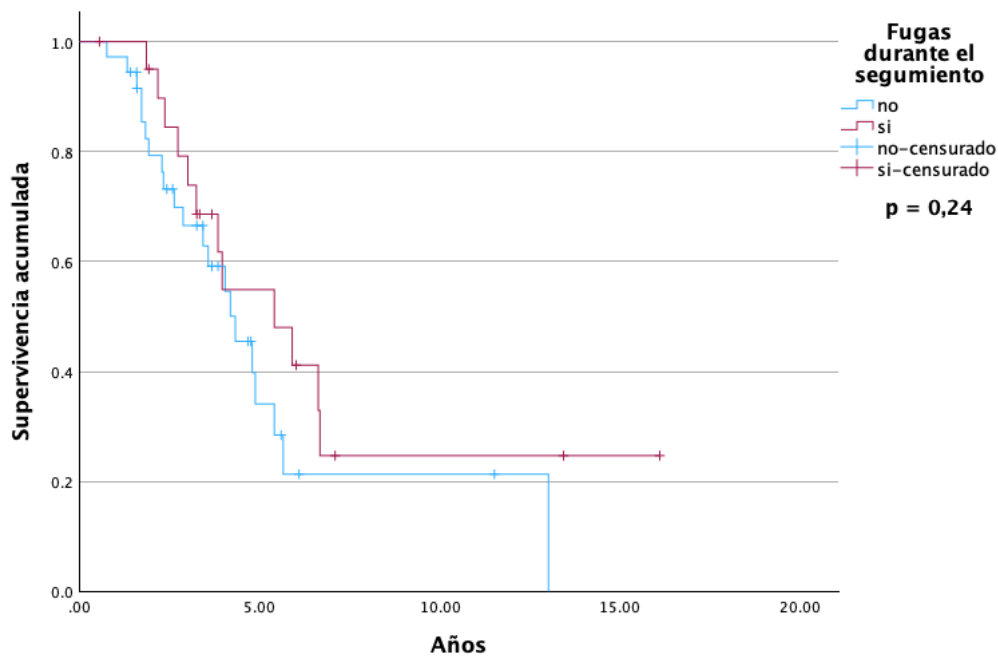
ELA: esclerosis lateral amiotrófica, VM: ventilación mecánica, EPAP: presión espiratoria.

Figura 15. Evolución de la media del porcentaje de pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria con fugas no intencionales, durante el seguimiento en el Hospital Universitario 12 de Octubre.



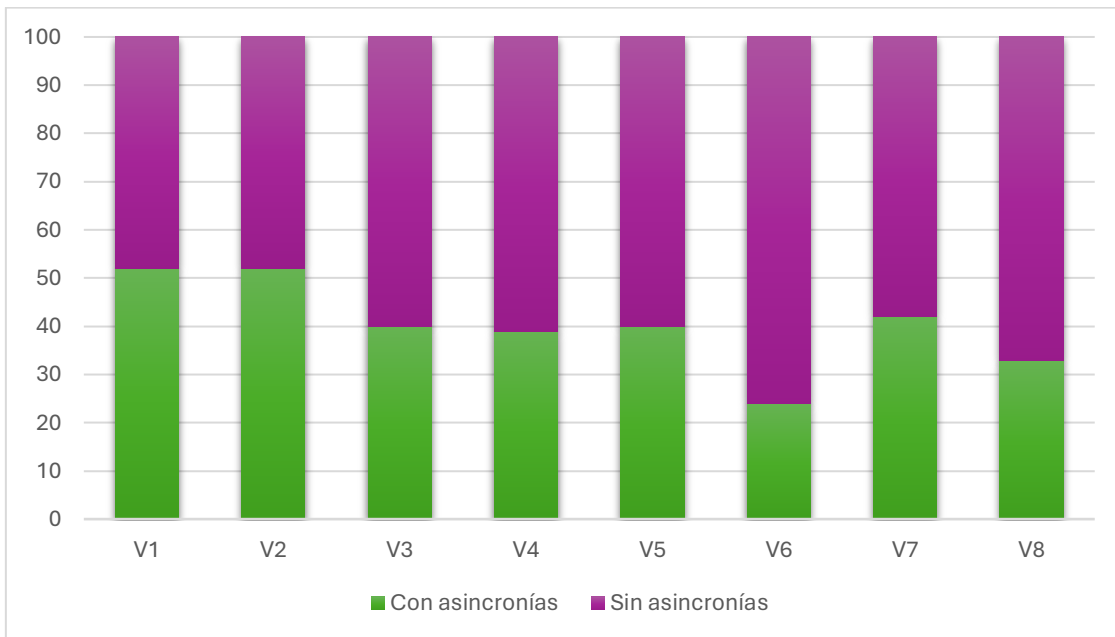
ELA: esclerosis lateral amiotrófica, VM: ventilación mecánica, V: visita

Figura 16. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia relacionada con las fugas persistentes no intencionales de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.



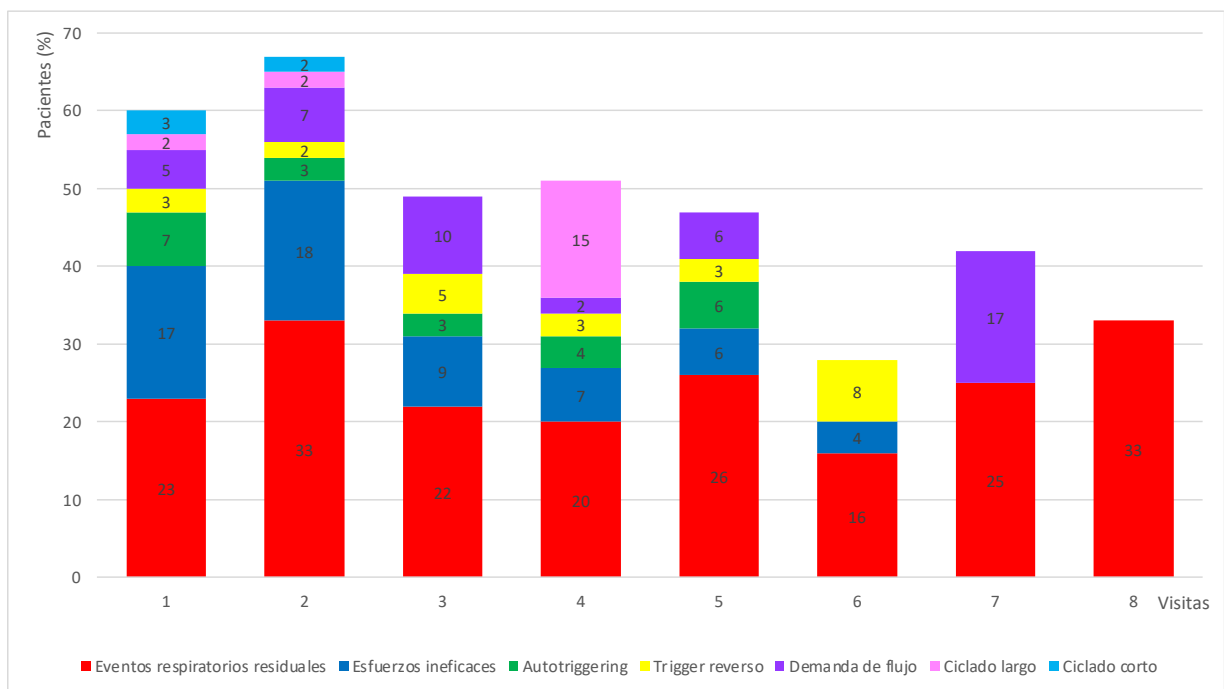
ELA: esclerosis lateral amiotrófica, VM: ventilación mecánica.

Figura 17. Evolución de la media de la proporción de pacientes con asincronías durante el seguimiento de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.



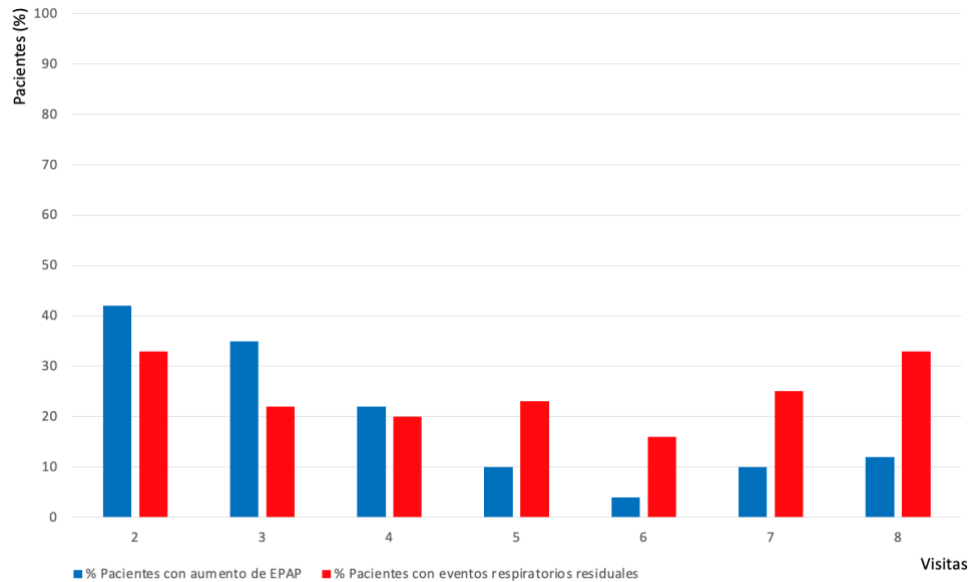
ELA: esclerosis lateral amiotrófica, VM: ventilación mecánica, V: visita

Figura 18. Media del porcentaje de pacientes con las asincronías clasificadas por tipo y su evolución durante el seguimiento de los pacientes con ELA tratados con VM domiciliaria del Hospital Universitario 12 de Octubre.



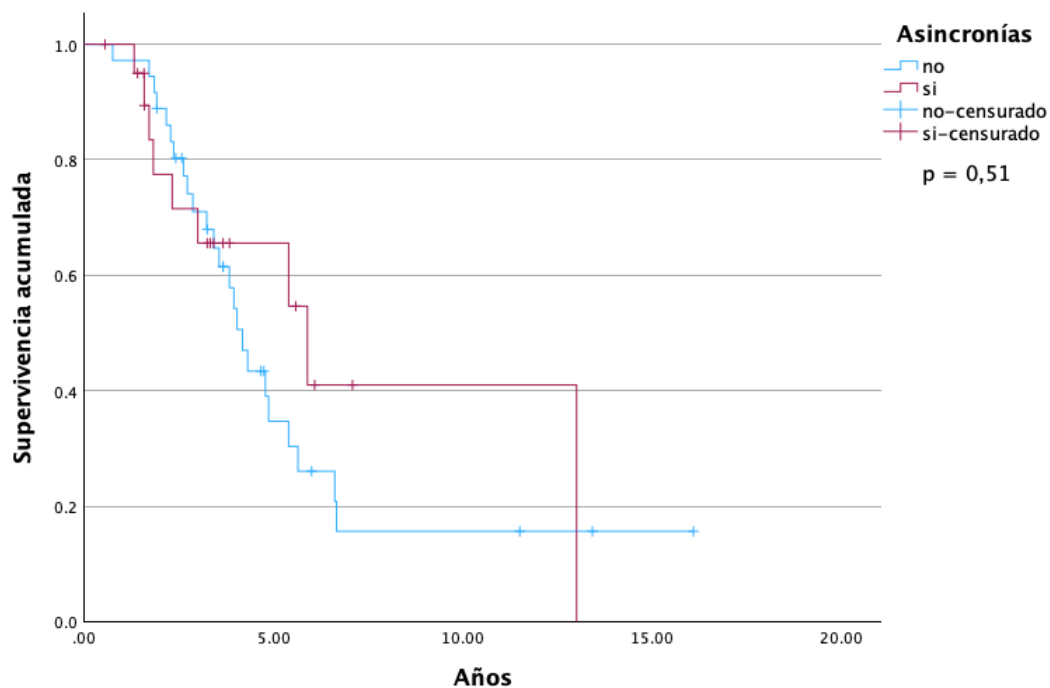
ELA: esclerosis lateral amiotrófica, VM: ventilación mecánica

Figura 19. Evolución del porcentaje de pacientes con ELA tratados con VM domiciliar del Hospital Universitario 12 de Octubre con eventos respiratorios residuales y del porcentaje de pacientes con necesidad de aumento de la presión espiratoria durante el seguimiento.



ELA: esclerosis lateral amiotrófica, VM: ventilación mecánica, EPAP: presión espiratoria del respirador

Figura 20. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia relacionada con la presencia o no de asincronías en los pacientes con ELA tratados con VM domiciliar del Hospital Universitario 12 de Octubre.



ELA: esclerosis lateral amiotrófica, VM: ventilación mecánica.

I. ANEXOS

Anexo I. Hoja de información al paciente.

EFECTO SOBRE LA SUPERVIVENCIA Y FACTORES PRONÓSTICOS DE LA MONITORIZACIÓN DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA
HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Este documento es para su información, por favor léalo detenidamente, y pregunte cualquier duda que le surja. Usted puede leer este documento y preguntar lo que desee, sin que por ello esté obligado a participar en el estudio.

¿CUÁL ES EL OBJETIVO DEL ESTUDIO?

Usted ha sido seleccionado como candidato para participar voluntariamente en un estudio sobre el efecto de la monitorización de la ventilación mecánica no invasiva sobre la supervivencia y calidad de vida en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica, cuyo investigador principal es la Dra. Ana Hernández Voth.

En este estudio se pretende recoger sus datos clínicos en una base de datos con total confidencialidad. Los datos clínicos necesarios que se recogerán sobre usted serán: diagnóstico de su patología, signos clínicos, datos obtenidos mediante pruebas funcionales y analíticas y datos sobre su equipo de ventilación mecánica.

Las conclusiones de este estudio nos permitirán conocer mejor las herramientas que pueden utilizarse para monitorizar la evolución de la afectación respiratoria de su enfermedad. El médico del estudio le proporcionará más información y le responderá a las dudas que le surjan relacionadas con este estudio, si así lo desea.

METODOLOGÍA

Se seleccionarán pacientes diagnosticados con esclerosis lateral amiotrófica que tengan afectación de la musculatura respiratoria e indicación de ventilación mecánica. A todos los pacientes se les realizará la descarga del software de su equipo de ventilación mecánica y se recogerán datos sobre su uso. Actualmente no está establecido en todos los centros la modificación de los parámetros del respirador en función de la información que facilita el software del respirador, de manera que se ha diseñado este estudio para valorar la utilidad de esta herramienta. En algunos de estos pacientes se modificarán los parámetros respirador, en función de los datos recolectados en el software del equipo, en otros pacientes no se modificarán parámetros. Posteriormente se comparará la supervivencia y la calidad de vida entre los pacientes a los que se le han modificado parámetros en función del software y los que no. Todos los pacientes seleccionados se seguirán por un periodo aproximado de dos años.

BENEFICIOS

La información obtenida del estudio puede contribuir a un mejor entendimiento de los aportes de las herramientas de monitorización de la ventilación mecánica en los pacientes con ELA con afectación respiratoria. Todo ello será beneficioso tanto para usted como para la población que sufre de su misma patología. Por otro lado recordarle, que es un estudio de investigación y que es posible que no se obtengan las conclusiones necesarias para llegar a su beneficio.

INCOMODIDADES Y RIESGOS

No existe ningún riesgo asociado por la participación en el proyecto, ni se le realizarán pruebas extras más allá de las requeridas para su proceso diagnóstico y terapéutico.

CARÁCTER VOLUNTARIO DE SU PARTICIPACION Y TERMINACIÓN DEL ESTUDIO

Anexo I. Hoja de información al paciente (continuación).

Su participación en el estudio es de carácter totalmente voluntario. Si decide participar, recibirá esta hoja de información para que la conserve y se le pedirá que firme un formulario de consentimiento.

Usted puede negarse a participar y puede retirarse del estudio en cualquier momento sin necesidad de explicar sus motivos, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio en su tratamiento. Si usted decide interrumpir su participación en el estudio puede hacerlo notificando su decisión al profesional que le atiende.

El equipo asistencial que le atiende, por su parte, también podrá interrumpir su participación en el estudio si, una vez efectuada la exploración inicial no se considera un candidato apropiado para poder ser incluido en el mismo, en función de los criterios de inclusión/exclusión.

TRATAMIENTO DE LOS DATOS

Los datos obtenidos a lo largo del estudio serán confidenciales y únicamente estarán a disposición del grupo de investigadores del mismo. Según la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de diciembre, el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales y para su cesión es revocable. Usted puede ejercer el derecho de acceso, rectificación y cancelación dirigiéndose a:

Ana Hernández Voth

Neumóloga. Unidad de Ventilación Mecánica. Servicio de Neumología. Hospital Universitario
12 de Octubre. Madrid. Teléfono 34 91 3908492 anarosario.hernandez@salud.madrid.org

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Por favor, no dude en preguntar a su médico cualquier duda o pregunta que tenga. Si usted decide participar en el estudio, firme el formulario siguiente, en el que se dice que se le ha explicado y que usted entiende toda la información escrita que se le ha proporcionado sobre el estudio.

Anexo II. Formulario de consentimiento informado.

EFFECTO SOBRE LA SUPERVIVENCIA Y FACTORES PRONÓSTICOS DE LA MONITORIZACIÓN DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA
CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Yo, he hablado con la Dra. Ana Hernández Voth, he leído la hoja de información que se me ha entregado, he podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información al respecto.

Confirmando que he dado permiso para que mis datos clínicos y analíticos sean usados para la investigación.

Comprendo que mi participación es voluntaria, que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Soy consciente de que al participar en el estudio se recogerán y procesarán datos de mi persona. Estos datos son totalmente confidenciales y estarán protegidos según lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del Paciente _____ Fecha _____

Firma del Investigador _____ Fecha _____

Anexo III. Aprobación del Comité de Ética en investigación médica (CEIm) del Hospital Universitario 12 de Octubre, bajo el numero N.º CEIm: 18/519.



Nº CEIm: 18/519

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Dña. **MARÍA UGALDE DÍEZ**, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del HOSPITAL UNIVERSITARIO 12 DE OCTUBRE.

CERTIFICA

Que este Comité en la reunión celebrada el día **26/02/2019** ha evaluado la propuesta del investigador para que se realice el proyecto de investigación, titulado: **“EFECTO SOBRE LA SUPERVIVENCIA Y CALIDAD DE VIDA DE LA MONITORIZACIÓN DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA”**.

Entendiendo que dicho estudio se ajusta a las normas éticas esenciales y criterios deontológicos que rigen en este Centro, cumpliendo los requisitos metodológicos necesarios y las normas de funcionamiento interno del Comité. Se han ponderado los aspectos metodológicos éticos y legales y se recogerá la decisión adoptada en el acta correspondiente.

Este Comité **INFORMA FAVORABLEMENTE** a la realización de dicho proyecto.

El estudio será realizado en el **Hospital Universitario 12 de Octubre** por la Dra. **HERNANDEZ VOTH, Ana** como Investigador Principal.

Lo que firmo en Madrid, a 26 de febrero de 2019.

Firmado digitalmente por UGALDE DIEZ DULCE MARIA - 05242157C
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES,
serialNumber=IDCES-05242157C, givenName=DULCE
MARIA, sn=UGALDE DIEZ, cn=UGALDE DIEZ DULCE
MARIA - 05242157C
Fecha: 2019.02.27 12:31:52 +01'00'

Firmado: *Dra. Maria Ugalde Diez*
Secretaria del CEIm Hospital Universitario 12 de Octubre.

Anexo IV. Escala de clasificación funcional de ELA revisada ALSFRS-R (ALS Functional Rating Scale).

Escala funcional de la ELA revisada (ALSFRS-R)		
1. Lenguaje	4	Procesos del habla normales.
	3	Trastornos del habla detectables.
	2	Habla inteligible con repeticiones.
	1	Habla complementada con comunicación no verbal.
	0	Pérdida del habla útil.
2. Salivación	4	Normal.
	3	Aunque leve, definitivo exceso de saliva en la boca, puede haber sialorrea nocturna mínima.
	2	Exceso de saliva moderado, puede haber sialorrea mínima.
	1	Exceso marcado de saliva con algo de sialorrea.
	0	Sialorrea marcada, requiere pañuelo constantemente.
3. Deglución	4	Hábitos alimenticios normales.
	3	Problemas alimenticios tempranos, ahogamientos ocasionales.
	2	Requiere cambios en la consistencia de la dieta.
	1	Necesita alimentación a través de tubos suplementarios.
	0	NPO (Nil Per Os) Alimentación exclusivamente enteral o parenteral.
4. Escritura	4	Normal.
	3	Un poco lenta y torpe, todas las palabras son legibles.
	2	No todas las palabras son legibles.
	1	Capaz de sostener una pluma, pero no de escribir.
	0	Incapaz de sostener una pluma.
5a. Cortado de comida y uso de utensilios (pacientes sin gastrostomía)	4	Normal.
	3	Algo lento y torpe, no necesita ayuda.
	2	Puede cortar la mayoría de las comidas, lento y torpe, requiere algo de ayuda.
	1	La comida requiere ser cortada por alguien más, aún puede alimentarse lentamente.
	0	Necesita ser alimentado.
5b. Cortado de comida y uso de utensilios (pacientes con gastrostomía)	4	Normal.
	3	Torpe, puede manejar todos los utensilios.
	2	Requiere algo de ayuda con cierres y broches
	1	Aporta poca ayuda para el cuidador

Anexo IV. Escala de clasificación funcional de ELA revisada ALSFRS-R (ALS Functional Rating Scale) (continuación).

	0	Incapaz de realizar ningún aspecto de la tarea.
6. Vestido e higiene	4	Normal.
	3	Capaz de autocuidado con eficiencia disminuida.
	2	Requiere ayuda intermitente o métodos sustitutos.
	1	Requiere ayuda de cuidador para autocuidado.
	0	Dependencia total.
7. Voltearse en la cama y ajustar las cobijas	4	Normal.
	3	Algo lento y torpe, no necesita ayuda.
	2	Puede voltearse solo o ajustar las sábanas con dificultad.
	1	Puede comenzar a voltearse sin terminar, no puede ajustar sábanas.
	0	Dependencia total.
8. Caminar	4	Normal.
	3	Dificultad temprana para la deambulaci3n.
	2	Puede caminar con ayuda.
	1	S3lo movimiento funcional no ambulatorio.
	0	No hay movimiento voluntario de piernas.
9. Subir escaleras	4	Normal.
	3	Lento.
	2	Moderadamente inestable o fatiga.
	1	Requiere ayuda.
	0	No puede.
10. Disnea	4	Ninguna.
	3	Ocurre cuando camina.
	2	Ocurre con uno o m3s: comer, bañarse y vestirse.
	1	Ocurre en descanso ya sea sentado o acostado.
	0	Dificultad significativa, se considera soporte mec3nico.
11. Ortopnea	4	Ninguna.
	3	Un poco de dificultad al dormir, disnea diurna, no siempre requiere de dos almohadas.
	2	Requiere de almohadas extra para dormir (>2)
	1	S3lo puede dormir sentado.
	0	Incapaz de dormir.
12. Insuficiencia respiratoria	4	Ninguna.
	3	Uso intermitente de BiPAP
	2	Uso continuo de BiPAP por las noches.
	1	Uso continuo de BiPAP d3a y noche.
	0	Ventilaci3n mec3nica invasiva por medio de intubaci3n/traqueostom3a.

Anexo V. Criterios diagnósticos de El Escorial para ELA.

Sumario de los criterios de investigación de El Escorial para ELA (Brooks et al., 2000)

El diagnóstico de ELA requiere:

1. Evidencia de degeneración de NMI por examen clínico, electrofisiología o neuropatología.
2. Evidencia de degeneración de NMS por examen clínico, y
3. Extensión progresiva de los síntomas o signos desde una región hacia otras regiones determinado por historia o examen físico.

En conjunto con la ausencia de:

1. Evidencia electrofisiológica y patológica de otra enfermedad que pueda explicar los signos de degeneración de NMI y/o NMS, y
2. Evidencia por neuroimagen de otros procesos que puedan explicar los signos observados clínica y electrofisiológicas.

Categorías de certeza diagnóstica basado sólo en criterios clínicos

- ELA definida: Signos de NMS y NMI en 3 regiones
- ELA probable: Signos de NMS y NMI en 2 regiones con 1 menos algunos signos rostrales de NMS y NMI
- ELA probable respaldada por laboratorio: Signos de NMS en 1 o más regiones y signos de NMI en 1 o más regiones definidos por EMG en al menos 2 regiones.
- ELA posible
 - Signos de NMS y NMI en una misma región
 - Signos de NMS en 2 o más regiones
 - Signos de NMS y NMI en 2 regiones sin signos de NMS rostrales a los de NMI

Signos de NMS: clonus, signo de Babinski, reflejos superficiales abdominales ausentes, hipertonía, pérdida de destreza.

Signos de NMI: atrofia, debilidad. Si sólo hay fasciculaciones: buscar con EMG denervación activa.

Regiones que reflejan conjuntos neuronales: bulbar, cervical, torácica y lumbosacra.

Anexo VI. Variables estudiadas.

	Variable codificada	Variable	Descripción
1	BISnoBIS	BIS no BIS	Categórica. 1 = BIS 2 = noBIS
2	Sexo	Sexo	Categórica. 1 = Hombre 2 = Mujer
3	Supervivencia	Supervivencia en años desde la fecha del diagnóstico hasta el exitus o la última visita	Continua.
4	Exitus	Exitus	Categórica. 0 = No 1 = Si
5	Edad	Edad al momento de la recogida de datos	Continua.
6	EdadDx	Edad al diagnóstico de ELA	Continua.
7	Debut	Forma de inicio de la enfermedad	Categórica. 1 = Espinal 2 = Bulbar.
8	tiempovm	Tiempo de ventilación mecánica en años	Continua.
9	respiradorMarca	Marca del respirador	Categórica 1 = Philips 2 = ResMed 3 = Breas 4 = Otros.
10	interfazModelo	Modelo de la interfaz	Categórica. 1 = oronasal 2 = nasal

			3 = traqueotomía.
11	traqueo	Traqueotomía	Categoría. 1 = si 2 = no
12	horas1	Horas de uso del respirador en visita 1	Continua
13	HorasVM1	Horas de uso del respirador estratificadas en visita 1	Categoría. 1 = < 8 horas 2 = 8 – 16 horas 3 = > 16 horas
14	ie1	Inspiraciones espontaneas en visita 1	Continua
15	IEV1	Inspiraciones espontaneas estratificadas en visita 1	Categoría. 1 = < 60% 2 = > 60%
16	ovas1	Obstrucciones de vía aérea superior en visita 1	Categoría. 0 = No 1 = Si
17	ei1	Esfuerzos ineficaces en visita 1	Categoría. 0 = No 1 = Si
18	at1	Autotrigger en visita 1	Categoría. 0 = No 1 = Si
19	tr1	Trigger reverso en visita 1	Categoría. 0 = No 1 = Si
20	df1	Demanda de flujo en visita 1	Categoría. 0 = No 1 = Si
21	cl1	Ciclo largo en visita 1	Categoría. 0 = No 1 = Si
22	cc1	Ciclo corto en visita 1	Categoría.

			0 = No 1 = Si
23	as1	Asincronías en visita 1	Catagórica. 0 = No 1 = Si
24	fr1	Frecuencia respiratoria de rescate en visita 1	Continua
25	als1	Escala funcional ALSFRS-R en visita 1	Continua
26	ipap1	Presión inspiratoria en visita 1	Continua
27	epap1	Presión espiratoria en visita 1	Continua
28	fugas1	Fugas no intencionales en visita 1	Catagórica. 0 = No 1 = Si
29	horas2	Horas de uso del respirador en visita 2	Continua
30	HorasVM2	Horas de uso del respirador estratificadas en visita 2	Catagórica. 1 = < 8 horas 2 = 8 – 16 horas 3 = > 16 horas
31	ie2	Inspiraciones espontaneas en visita 2	Continua
32	IEV2	Inspiraciones espontaneas estratificadas en visita 2	Catagórica. 1 = < 60% 2 = > 60%
33	ovas2	Obstrucciones de vía aérea superior en visita 2	Catagórica. 0 = No 1 = Si
34	ei2	Esfuerzos ineficaces en visita 2	Catagórica. 0 = No 1 = Si
35	at2	Autotrigger en visita 2	Catagórica. 0 = No 1 = Si
36	tr2	Trigger reverso en visita 2	Catagórica. 0 = No

			1 = Si
37	df2	Demanda de flujo en visita 2	Categoría. 0 = No 1 = Si
38	cl2	Ciclo largo en visita 2	Categoría. 0 = No 1 = Si
39	cc2	Ciclo corto en visita 2	Categoría. 0 = No 1 = Si
40	as2	Asincronías en visita 2	Categoría. 0 = No 1 = Si
41	fr2	Frecuencia respiratoria de rescate en visita 2	Continua
42	als2	Escala funcional ALSFRS-R en visita 2	Continua
43	ipap2	Presión inspiratoria en visita 2	Continua
44	epap2	Presión espiratoria en visita 2	Continua
45	fugas2	Fugas no intencionales en visita 2	Categoría. 0 = No 1 = Si
46	horas3	Horas de uso del respirador en visita 3	Continua
47	HorasVM3	Horas de uso del respirador estratificadas en visita 3	Categoría. 1 = < 8 horas 2 = 8 – 16 horas 3 = > 16 horas
48	ie3	Inspiraciones espontaneas en visita 3	Continua
49	IEV3	Inspiraciones espontaneas estratificadas en visita 3	Categoría. 1 = < 60% 2 = > 60%
50	ovas3	Obstrucciones de vía aérea superior en visita 3	Categoría. 0 = No

			1 = Si
51	ei3	Esfuerzos ineficaces en visita 3	Categoría. 0 = No 1 = Si
52	at3	Autotrigger en visita 3	Categoría. 0 = No 1 = Si
53	tr3	Trigger reverso en visita 3	Categoría. 0 = No 1 = Si
54	df3	Demanda de flujo en visita 3	Categoría. 0 = No 1 = Si
55	cl3	Ciclo largo en visita 3	Categoría. 0 = No 1 = Si
56	cc3	Ciclo corto en visita 3	Categoría. 0 = No 1 = Si
57	as3	Asincronías en visita 3	Categoría. 0 = No 1 = Si
58	fr3	Frecuencia respiratoria de rescate en visita 3	Continua
59	als3	Escala funcional ALSFRS-R en visita 3	Continua
60	ipap3	Presión inspiratoria en visita 3	Continua
61	epap3	Presión espiratoria en visita 3	Continua
62	fugas3	Fugas no intencionales en visita 3	Categoría. 0 = No 1 = Si
63	horas4	Horas de uso del respirador en visita 4	Continua
64	HorasVM4	Horas de uso del respirador estratificadas en visita 4	Categoría. 1 = < 8 horas

			2 = 8 – 16 horas 3 = > 16 horas
65	ie4	Inspiraciones espontaneas en visita 4	Categoría. 0 = No 1 = Si
66	IEV4	Inspiraciones espontaneas estratificadas en visita 4	Categoría. 1 = < 60% 2 = > 60%
67	ovas4	Obstrucciones de vía aérea superior en visita 4	Categoría. 0 = No 1 = Si
68	ei4	Esfuerzos ineficaces en visita 4	Categoría. 0 = No 1 = Si
69	at4	Autotrigger en visita 4	Categoría. 0 = No 1 = Si
70	tr4	Trigger reverso en visita 4	Categoría. 0 = No 1 = Si
71	df4	Demanda de flujo en visita 4	Categoría. 0 = No 1 = Si
72	cl4	Ciclo largo en visita 4	Categoría. 0 = No 1 = Si
73	cc4	Ciclo corto en visita 4	Categoría. 0 = No 1 = Si
74	as4	Asincronías en visita 4	Categoría. 0 = No 1 = Si

75	fr4	Frecuencia respiratoria de rescate en visita 4	Continua
76	als4	Escala funcional ALSFRS-R en visita 4	Continua
77	ipap4	Presión inspiratoria en visita 4	Continua
78	epap4	Presión espiratoria en visita 4	Continua
79	fugas4	Fugas no intencionales en visita 4	Categoría. 0 = No 1 = Si
80	horas5	Horas de uso del respirador en visita 5	Continua
81	HorasVM5	Horas de uso del respirador estratificadas en visita 5	Categoría. 1 = < 8 horas 2 = 8 – 16 horas 3 = > 16 horas
82	ie5	Inspiraciones espontaneas en visita 5	Categoría. 0 = No 1 = Si
83	IEV5	Inspiraciones espontaneas estratificadas en visita 5	Categoría. 1 = < 60% 2 = > 60%
84	ovas5	Obstrucciones de vía aérea superior en visita 5	Categoría. 0 = No 1 = Si
85	ei5	Esfuerzos ineficaces en visita 5	Categoría. 0 = No 1 = Si
86	at5	Autotrigger en visita 5	Categoría. 0 = No 1 = Si
87	tr5	Trigger reverso en visita 5	Categoría. 0 = No 1 = Si
88	df5	Demanda de flujo en visita 5	Categoría. 0 = No

			1 = Si
89	cl5	Ciclo largo en visita 5	Categoría. 0 = No 1 = Si
90	cc5	Ciclo corto en visita 5	Categoría. 0 = No 1 = Si
91	as5	Asincronías en visita 5	Categoría. 0 = No 1 = Si
92	fr5	Frecuencia respiratoria de rescate en visita 5	Continua
93	als5	Escala funcional ALSFRS-R en visita 5	Continua
94	ipap5	Presión inspiratoria en visita 5	Continua
95	epap5	Presión espiratoria en visita 5	Continua
96	fugas5	Fugas no intencionales en visita 5	Categoría. 0 = No 1 = Si
97	horas6	Horas de uso del respirador en visita 6	Continua
98	HorasVM6	Horas de uso del respirador estratificadas en visita 6	Categoría. 1 = < 8 horas 2 = 8 – 16 horas 3 = > 16 horas
99	ie6	Inspiraciones espontaneas en visita 6	Categoría. 0 = No 1 = Si
100	IEV6	Inspiraciones espontaneas estratificadas en visita 6	Categoría. 1 = < 60% 2 = > 60%
101	ovas6	Obstrucciones de vía aérea superior en visita 6	Categoría. 0 = No 1 = Si
102	ei6	Esfuerzos ineficaces en visita 6	Categoría.

			0 = No 1 = Si
103	at6	Autotrigger en visita 6	Categoría. 0 = No 1 = Si
104	tr6	Trigger reverso en visita 6	Categoría. 0 = No 1 = Si
105	df6	Demanda de flujo en visita 6	Categoría. 0 = No 1 = Si
106	cl6	Ciclo largo en visita 6	Categoría. 0 = No 1 = Si
107	cc6	Ciclo corto en visita 6	Categoría. 0 = No 1 = Si
108	as6	Asincronías en visita 6	Categoría. 0 = No 1 = Si
109	fr6	Frecuencia respiratoria de rescate en visita 6	Continua
110	als6	Escala funcional ALSFRS-R en visita 6	Continua
111	ipap6	Presión inspiratoria en visita 6	Continua
112	epap6	Presión espiratoria en visita 6	Continua
113	fugas6	Fugas no intencionales en visita 6	Categoría. 0 = No 1 = Si
114	horas7	Horas de uso del respirador en visita 7	Continua
115	HorasVM7	Horas de uso del respirador estratificadas en visita 7	Categoría. 1 = < 8 horas 2 = 8 – 16 horas 3 = > 16 horas

116	ie7	Inspiraciones espontaneas en visita 7	Catagórica. 0 = No 1 = Si
117	IEV7	Inspiraciones espontaneas estratificadas en visita 7	Catagórica. 1 = < 60% 2 = > 60%
118	ovas7	Obstrucciones de vía aérea superior en visita 7	Catagórica. 0 = No 1 = Si
119	ei7	Esfuerzos ineficaces en visita 7	Catagórica. 0 = No 1 = Si
120	at7	Autotrigger en visita 7	Catagórica. 0 = No 1 = Si
121	tr7	Trigger reverso en visita 7	Catagórica. 0 = No 1 = Si
122	df7	Demanda de flujo en visita 7	Catagórica. 0 = No 1 = Si
123	cl7	Ciclo largo en visita 7	Catagórica. 0 = No 1 = Si
124	cc7	Ciclo corto en visita 7	Catagórica. 0 = No 1 = Si
125	as7	Asincronías en visita 7	Catagórica. 0 = No 1 = Si
126	fr7	Frecuencia respiratoria de rescate en visita 7	Continua
127	als7	Escala funcional ALSFRS-R en visita 7	Continua

128	ipap7	Presión inspiratoria en visita 7	Continua
129	epap7	Presión espiratoria en visita 7	Continua
130	fugas7	Fugas no intencionales en visita 7	Categoría. 0 = No 1 = Si
131	horas8	Horas de uso del respirador en visita 8	Continua
132	HorasVM8	Horas de uso del respirador estratificadas en visita 8	Categoría. 1 = < 8 horas 2 = 8 – 16 horas 3 = > 16 horas
133	ie8	Inspiraciones espontaneas en visita 8	Categoría. 0 = No 1 = Si
134	IEV8	Inspiraciones espontaneas estratificadas en visita 8	Categoría. 1 = < 60% 2 = > 60%
135	ovas8	Obstrucciones de vía aérea superior en visita 8	Categoría. 0 = No 1 = Si
136	ei8	Esfuerzos ineficaces en visita 8	Categoría. 0 = No 1 = Si
137	at8	Autotrigger en visita 8	Categoría. 0 = No 1 = Si
138	tr8	Trigger reverso en visita 8	Categoría. 0 = No 1 = Si
139	df8	Demanda de flujo en visita 8	Categoría. 0 = No 1 = Si
140	cl8	Ciclo largo en visita 8	Categoría. 0 = No

			1 = Si
141	cc8	Ciclo corto en visita 8	Categoría. 0 = No 1 = Si
142	as8	Asincronías en visita 8	Categoría. 0 = No 1 = Si
143	fr8	Frecuencia respiratoria de rescate en visita 8	Continua
144	als8	Escala funcional ALSFRS-R en visita 8	Continua
145	ipap8	Presión inspiratoria en visita 8	Continua
146	epap8	Presión espiratoria en visita 8	Continua
147	fugas8	Fugas no intencionales en visita 8	Categoría. 0 = No 1 = Si
148	correccionasin cronia	Corrección de asincronías durante el seguimiento	Categoría. 0 = No 1 = Si
149	aumentoEPAP	Necesidad de aumento de presión espiratoria durante el seguimiento	Categoría. 0 = No 1 = Si
150	aumentoIPAP	Necesidad de aumento de presión inspiratoria durante el seguimiento	Categoría. 0 = No 1 = Si
151	correccionfuga s	Corrección de fugas no intencionales durante el seguimiento	Categoría. 0 = No 1 = Si
152	fugaseg	Fugas no intencionales persistentes durante el seguimiento	Categoría. 0 = No 1 = Si

J. BIBLIOGRAFÍA

1. Rowland LP. Diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* Oct 1998;160 Suppl 1:S6-24. doi:10.1016/s0022-510x(98)00193-2
2. Arisato T, Okubo R, Arata H, et al. Clinical and pathological studies of familial amyotrophic lateral sclerosis (FALS) with SOD1 H46R mutation in large Japanese families. *Acta Neuropathol.* Dec 2003;106(6):561-8. doi:10.1007/s00401-003-0763-5
3. Okamoto Y, Ihara M, Urushitani M, et al. An autopsy case of SOD1-related ALS with TDP-43 positive inclusions. *Neurology.* Nov 29 2011;77(22):1993-5. doi:10.1212/WNL.0b013e31823a0cfc
4. Sumi H, Kato S, Mochimaru Y, Fujimura H, Etoh M, Sakoda S. Nuclear TAR DNA binding protein 43 expression in spinal cord neurons correlates with the clinical course in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol.* Jan 2009;68(1):37-47. doi:10.1097/NEN.0b013e3181919cb5
5. Deng HX, Zhai H, Bigio EH, et al. FUS-immunoreactive inclusions are a common feature in sporadic and non-SOD1 familial amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol.* Jun 2010;67(6):739-48. doi:10.1002/ana.22051
6. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL, World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron D. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* Dec 2000;1(5):293-9. doi:10.1080/146608200300079536
7. Byrne S, Walsh C, Lynch C, et al. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* Jun 2011;82(6):623-7. doi:10.1136/jnnp.2010.224501
8. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Apr 2010;81(4):385-90. doi:10.1136/jnnp.2009.183525
9. PM W. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *Review. Journal of the neurological sciences.* 2001 2001;191(1-2):3-9.
10. Chio A, Logroscino G, Traynor BJ, et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology.* 2013;41(2):118-30. doi:10.1159/000351153
11. Bermudo Fuenmayor S, Serrano Castro PJ, Quiroga Subirana P, Lopez Palmero S, Requena Mullor M, Parron Carreno T. Environmental exposure to pesticides and

Amyotrophic Lateral Sclerosis in the South of Spain. *Neurologia (Engl Ed)*. Mar 23 2021;doi:10.1016/j.nrl.2021.01.013

12. Millul A, Beghi E, Logroscino G, Micheli A, Vitelli E, Zardi A. Survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis in a population-based registry. *Neuroepidemiology*. 2005;25(3):114-9. doi:10.1159/000086353
13. Christensen PB, Hojer-Pedersen E, Jensen NB. Survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis in 2 Danish counties. *Neurology*. Apr 1990;40(4):600-4.
14. del Aguila MA, Longstreth WT, Jr., McGuire V, Koepsell TD, van Belle G. Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Neurology*. Mar 11 2003;60(5):813-9.
15. Ackrivo J, Hansen-Flaschen J, Wileyto EP, Schwab RJ, Elman L, Kawut SM. Development of a prognostic model of respiratory insufficiency or death in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Respir J*. Apr 2019;53(4)doi:10.1183/13993003.02237-2018
16. Kim WK, Liu X, Sandner J, et al. Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. *Neurology*. Nov 17 2009;73(20):1686-92. doi:10.1212/WNL.0b013e3181c1dea3
17. Tartaglia MC, Rowe A, Findlater K, Orange JB, Grace G, Strong MJ. Differentiation between primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: examination of symptoms and signs at disease onset and during follow-up. *Arch Neurol*. Feb 2007;64(2):232-6. doi:10.1001/archneur.64.2.232
18. Singer MA, Statland JM, Wolfe GI, Barohn RJ. Primary lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. Mar 2007;35(3):291-302. doi:10.1002/mus.20728
19. Donaghy M. Classification and clinical features of motor neurone diseases and motor neuropathies in adults. *J Neurol*. May 1999;246(5):331-3. doi:10.1007/s004150050358
20. Wijesekera LC, Mathers S, Talman P, et al. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology*. Mar 24 2009;72(12):1087-94. doi:10.1212/01.wnl.0000345041.83406.a2
21. Schito P, Ceccardi G, Calvo A, et al. Clinical features and outcomes of the flail arm and flail leg and pure lower motor neuron MND variants: a multicentre Italian study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Sep 2020;91(9):1001-1003. doi:10.1136/jnnp-2020-323542

22. Spataro R, Lo Re M, Piccoli T, Piccoli F, La Bella V. Causes and place of death in Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*. Sep 2010;122(3):217-23. doi:10.1111/j.1600-0404.2009.01290.x
23. Gonzalez Calzada N, Prats Soro E, Mateu Gomez L, et al. Factors predicting survival in amyotrophic lateral sclerosis patients on non-invasive ventilation. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. Jul-Aug 2016;17(5-6):337-42. doi:10.3109/21678421.2016.1165256
24. Chio A, Logroscino G, Hardiman O, et al. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotroph Lateral Scler*. Oct-Dec 2009;10(5-6):310-23. doi:10.3109/17482960802566824
25. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci*. Oct 31 1999;169(1-2):13-21. doi:10.1016/s0022-510x(99)00210-5
26. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. Feb 2006;5(2):140-7. doi:10.1016/S1474-4422(05)70326-4
27. Peysson S, Vandenberghe N, Philit F, et al. Factors predicting survival following noninvasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Neurol*. 2008;59(3-4):164-71. doi:10.1159/000114037
28. Berlowitz DJ, Howard ME, Fiore JF, Jr., et al. Identifying who will benefit from non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease in a clinical cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Mar 2016;87(3):280-6. doi:10.1136/jnnp-2014-310055
29. Chio A, Mora G, Leone M, et al. Early symptom progression rate is related to ALS outcome: a prospective population-based study. *Neurology*. Jul 09 2002;59(1):99-103.
30. Marti-Fabregas J, Pradas J, Illa I. [Prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis]. *Neurologia*. May 1996;11(5):174-81. Factores clinicos pronosticos en la esclerosis lateral amiotrofica.
31. Moura MC, Novaes MR, Eduardo EJ, Zago YS, Freitas Rdel N, Casulari LA. Prognostic Factors in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Population-Based Study. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141500. doi:10.1371/journal.pone.0141500

32. Tollefsen E, Midgren B, Bakke P, Fondenes O. Amyotrophic lateral sclerosis: gender differences in the use of mechanical ventilation. *Eur J Neurol*. Nov 2010;17(11):1352-7. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03036.x
33. Lopez-Vega JM, Calleja J, Combarros O, Polo JM, Berciano J. Motor neuron disease in Cantabria. *Acta neurologica Scandinavica*. Jan 1988;77(1):1-5.
34. Aboussouan LS, Khan SU, Meeker DP, Stelmach K, Mitsumoto H. Effect of noninvasive positive-pressure ventilation on survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Intern Med*. Sep 15 1997;127(6):450-3.
35. Bourke SC, Bullock RE, Williams TL, Shaw PJ, Gibson GJ. Noninvasive ventilation in ALS: indications and effect on quality of life. *Neurology*. Jul 22 2003;61(2):171-7.
36. Chistensen OD. Blue Cross, Blue Shield; "indemnity" or "service". 1953. *Md Med J*. Aug 1993;42(8):786-7.
37. Farrero E, Prats E, Povedano M, Martinez-Matos JA, Manresa F, Escarrabill J. Survival in amyotrophic lateral sclerosis with home mechanical ventilation: the impact of systematic respiratory assessment and bulbar involvement. *Chest*. Jun 2005;127(6):2132-8. doi:10.1378/chest.127.6.2132
38. Forbes RB, Colville S, Swingler RJ, Scottish ALSMNDR. The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS/MND) in people aged 80 or over. *Age Ageing*. Mar 2004;33(2):131-4. doi:10.1093/ageing/afh013
39. Radunovic A, Annane D, Jewitt K, Mustfa N. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. Oct 07 2009;(4):CD004427. doi:10.1002/14651858.CD004427.pub2
40. Radunovic A, Annane D, Rafiq MK, Mustfa N. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. Mar 28 2013;(3):CD004427. doi:10.1002/14651858.CD004427.pub3
41. Sancho J, Servera E, Diaz JL, Banuls P, Marin J. Home tracheotomy mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: causes, complications and 1-year survival. *Thorax*. Nov 2011;66(11):948-52. doi:10.1136/thx.2011.160481
42. Gautier G, Verschueren A, Monnier A, Attarian S, Salort-Campana E, Pouget J. ALS with respiratory onset: clinical features and effects of non-invasive ventilation on the prognosis. *Amyotroph Lateral Scler*. Aug 2010;11(4):379-82. doi:10.3109/17482960903426543

43. de Carvalho M, Matias T, Coelho F, Evangelista T, Pinto A, Luis ML. Motor neuron disease presenting with respiratory failure. *J Neurol Sci.* Aug 1996;139 Suppl:117-22.
44. Wolf J, Safer A, Wohrle JC, et al. Factors predicting one-year mortality in amyotrophic lateral sclerosis patients--data from a population-based registry. *BMC Neurol.* Oct 04 2014;14:197. doi:10.1186/s12883-014-0197-9
45. Vasta R, Solero L, Palumbo F, et al. Can amyotrophic lateral sclerosis progression really pause? A cohort study using the medical research council scale. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* Aug 9 2021:1-7. doi:10.1080/21678421.2021.1961807
46. Paillisse C, Lacomblez L, Dib M, Bensimon G, Garcia-Acosta S, Meininger V. Prognostic factors for survival in amyotrophic lateral sclerosis patients treated with riluzole. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* Mar 2005;6(1):37-44. doi:10.1080/14660820510027035
47. Leone MA, Mandrioli J, Russo S, et al. Neutrophils-to-Lymphocyte Ratio Is Associated with Progression and Overall Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Biomedicines.* Feb 1 2022;10(2)doi:10.3390/biomedicines10020354
48. Wang M, Liu D, Zhang Z, et al. Serum Creatinine Protects Against Amyotrophic Lateral Sclerosis: a Mendelian Randomization Study. *Mol Neurobiol.* Jun 2021;58(6):2910-2915. doi:10.1007/s12035-021-02309-w
49. Miyazaki K, Nagai M, Ohta Y, et al. Changes of Nogo-A and receptor NgR in the lumbar spinal cord of ALS model mice. *Neurol Res.* Apr 2009;31(3):316-21. doi:10.1179/174313208X325173
50. Tagami M, Kimura F, Nakajima H, et al. Tracheostomy and invasive ventilation in Japanese ALS patients: decision-making and survival analysis: 1990-2010. *J Neurol Sci.* Sep 15 2014;344(1-2):158-64. doi:10.1016/j.jns.2014.06.047
51. Korner S, Kollewe K, Ilsemann J, et al. Prevalence and prognostic impact of comorbidities in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol.* Apr 2013;20(4):647-54. doi:10.1111/ene.12015
52. Creemers H, Grupstra H, Nollet F, van den Berg LH, Beelen A. Prognostic factors for the course of functional status of patients with ALS: a systematic review. *J Neurol.* Jun 2015;262(6):1407-23. doi:10.1007/s00415-014-7564-8
53. Morgan RK, McNally S, Alexander M, Conroy R, Hardiman O, Costello RW. Use of Sniff nasal-inspiratory force to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis.

Am J Respir Crit Care Med. Feb 1 2005;171(3):269-74. doi:10.1164/rccm.200403-314OC

54. Morelot-Panzini C, Bruneteau G, Gonzalez-Bermejo J. NIV in amyotrophic lateral sclerosis: The 'when' and 'how' of the matter. *Respirology*. Jun 2019;24(6):521-530. doi:10.1111/resp.13525

55. Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain*. Jun 1995;118 (Pt 3):707-19.

56. Lo Coco D, Marchese S, La Bella V, Piccoli T, Lo Coco A. The amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale predicts survival time in amyotrophic lateral sclerosis patients on invasive mechanical ventilation. *Chest*. Jul 2007;132(1):64-9. doi:10.1378/chest.06-2712

57. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*. Mar 14 2012;(3):CD001447. doi:10.1002/14651858.CD001447.pub3

58. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med*. Mar 3 1994;330(9):585-91. doi:10.1056/NEJM199403033300901

59. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet*. May 25 1996;347(9013):1425-31. doi:10.1016/s0140-6736(96)91680-3

60. Writing G, Edaravone ALSSG. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. Jul 2017;16(7):505-512. doi:10.1016/S1474-4422(17)30115-1

61. Hardiman O, van den Berg LH. Edaravone: a new treatment for ALS on the horizon? *Lancet Neurol*. Jul 2017;16(7):490-491. doi:10.1016/S1474-4422(17)30163-1

62. Chio A, Galletti R, Finocchiaro C, et al. Percutaneous radiological gastrostomy: a safe and effective method of nutritional tube placement in advanced ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Apr 2004;75(4):645-7.

63. Diagnosis ETFo, Management of Amyotrophic Lateral S, Andersen PM, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)--

- revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol.* Mar 2012;19(3):360-75. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03501.x
64. Gordon PH, Salachas F, Bruneteau G, et al. Improving survival in a large French ALS center cohort. *J Neurol.* Sep 2012;259(9):1788-92. doi:10.1007/s00415-011-6403-4
65. Kleopa KA, Sherman M, Neal B, Romano GJ, Heiman-Patterson T. Bipap improves survival and rate of pulmonary function decline in patients with ALS. *J Neurol Sci.* Mar 15 1999;164(1):82-8.
66. Sanjuan-Lopez P, Valino-Lopez P, Ricoy-Gabaldon J, Vereza-Hernando H. Amyotrophic lateral sclerosis: impact of pulmonary follow-up and mechanical ventilation on survival. A study of 114 cases. *Arch Bronconeumol.* Dec 2014;50(12):509-13. doi:10.1016/j.arbres.2014.04.010
67. Hein H, Schucher B, Magnussen H. [Intermittent assisted ventilation in neuromuscular diseases: course and quality of life]. *Pneumologie.* Oct 1999;53 Suppl 2:S89-90. Intermittierende Selbstbeatmung bei neuromuskularen Erkrankungen: Verlauf und Lebensqualität.
68. Lyall RA, Donaldson N, Fleming T, et al. A prospective study of quality of life in ALS patients treated with noninvasive ventilation. *Neurology.* Jul 10 2001;57(1):153-6.
69. Vianello A, Arcaro G, Palmieri A, et al. Survival and quality of life after tracheostomy for acute respiratory failure in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Crit Care.* Jun 2011;26(3):329 e7-14. doi:10.1016/j.jcrc.2010.06.003
70. Vrijsen B, Buyse B, Belge C, Vanpee G, Van Damme P, Testelmans D. Randomized cross-over trial of ventilator modes during non-invasive ventilation titration in amyotrophic lateral sclerosis. *Respirology.* Aug 2017;22(6):1212-1218. doi:10.1111/resp.13046
71. Kaub-Wittemer D, Steinbuchel N, Wasner M, Laier-Groeneveld G, Borasio GD. Quality of life and psychosocial issues in ventilated patients with amyotrophic lateral sclerosis and their caregivers. *Journal of pain and symptom management.* Oct 2003;26(4):890-6.
72. Guell MR, Anton A, Rojas-Garcia R, Puy C, Pradas J, en representacion de todo el grupo i. Comprehensive care of amyotrophic lateral sclerosis patients: a care model. *Arch Bronconeumol.* Dec 2013;49(12):529-33. doi:10.1016/j.arbres.2013.01.013
73. Farrero E, Anton A, Egea CJ, et al. Guidelines for the management of respiratory complications in patients with neuromuscular disease. *Sociedad Espanola de Neumologia*

y Cirugia Toracica (SEPAR). Arch Bronconeumol. Jul 2013;49(7):306-13. doi:10.1016/j.arbres.2012.12.003

74. Czaplinski A, Yen AA, Appel SH. Amyotrophic lateral sclerosis: early predictors of prolonged survival. J Neurol. Nov 2006;253(11):1428-36. doi:10.1007/s00415-006-0226-8

75. Johnson EM, Roberts M, Mozaffar T, Young P, Quartel A, Berger KI. Pulmonary function tests (maximum inspiratory pressure, maximum expiratory pressure, vital capacity, forced vital capacity) predict ventilator use in late-onset Pompe disease. Neuromuscul Disord. Feb 2016;26(2):136-45. doi:10.1016/j.nmd.2015.11.009

76. Ognà A, Quera Salva MA, Prigent H, et al. Nocturnal hypoventilation in neuromuscular disease: prevalence according to different definitions issued from the literature. Sleep Breath. May 2016;20(2):575-81. doi:10.1007/s11325-015-1247-2

77. Janssens JP, Borel JC, Pepin JL, Somno NIVG. Nocturnal monitoring of home non-invasive ventilation: the contribution of simple tools such as pulse oximetry, capnography, built-in ventilator software and autonomic markers of sleep fragmentation. Thorax. May 2011;66(5):438-45. doi:10.1136/thx.2010.139782

78. Burgel PR, Paillasseur JL, Janssens W, et al. A simple algorithm for the identification of clinical COPD phenotypes. Eur Respir J. Nov 2017;50(5)doi:10.1183/13993003.01034-2017

79. Hill NS. Noninvasive ventilation. Does it work, for whom, and how? Am Rev Respir Dis. Apr 1993;147(4):1050-5. doi:10.1164/ajrccm/147.4.1050

80. Hernandez-Voth A, Sayas Catalan J, Corral Blanco M, et al. Long-Term Effect of Noninvasive Ventilation on Diaphragm in Chronic Respiratory Failure. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2022;17:205-212. doi:10.2147/COPD.S339498

81. Annane D, Quera-Salva MA, Lofaso F, et al. Mechanisms underlying effects of nocturnal ventilation on daytime blood gases in neuromuscular diseases. The European respiratory journal. Jan 1999;13(1):157-62.

82. Carratu P, Spicuzza L, Cassano A, et al. Early treatment with noninvasive positive pressure ventilation prolongs survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis patients with nocturnal respiratory insufficiency. Orphanet J Rare Dis. Mar 10 2009;4:10. doi:10.1186/1750-1172-4-10

83. Nickol AH, Hart N, Hopkinson NS, Moxham J, Simonds A, Polkey MI. Mechanisms of improvement of respiratory failure in patients with restrictive thoracic

disease treated with non-invasive ventilation. *Thorax*. Sep 2005;60(9):754-60. doi:10.1136/thx.2004.039388

84. Dreyer P, Lorenzen CK, Schou L, Felding M. Survival in ALS with home mechanical ventilation non-invasively and invasively: a 15-year cohort study in west Denmark. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. Mar 2014;15(1-2):62-7. doi:10.3109/21678421.2013.837929

85. Georges M, Attali V, Golmard JL, et al. Reduced survival in patients with ALS with upper airway obstructive events on non-invasive ventilation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Oct 2016;87(10):1045-50. doi:10.1136/jnnp-2015-312606

86. Cantero C, Adler D, Pasquina P, et al. Long-Term Noninvasive Ventilation in the Geneva Lake Area: Indications, Prevalence, and Modalities. *Chest*. Jul 2020;158(1):279-291. doi:10.1016/j.chest.2020.02.064

87. Janssens JP, Derivaz S, Breitenstein E, et al. Changing patterns in long-term noninvasive ventilation: a 7-year prospective study in the Geneva Lake area. *Chest*. Jan 2003;123(1):67-79. doi:10.1378/chest.123.1.67

88. Janssens JP, Cantero C, Pasquina P, Georges M, Rabec C. Monitoring Long Term Noninvasive Ventilation: Benefits, Caveats and Perspectives. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:874523. doi:10.3389/fmed.2022.874523

89. Aarrestad S, Tollefsen E, Kleiven AL, Qvarfort M, Janssens JP, Skjonsberg OH. Validity of transcutaneous PCO₂ in monitoring chronic hypoventilation treated with non-invasive ventilation. *Respir Med*. Mar 2016;112:112-8. doi:10.1016/j.rmed.2016.01.017

90. Paiva R, Krivec U, Aubertin G, Cohen E, Clement A, Fauroux B. Carbon dioxide monitoring during long-term noninvasive respiratory support in children. *Intensive Care Med*. Jun 2009;35(6):1068-74. doi:10.1007/s00134-009-1408-5

91. Nassar BS, Schmidt GA. Estimating Arterial Partial Pressure of Carbon Dioxide in Ventilated Patients: How Valid Are Surrogate Measures? *Ann Am Thorac Soc*. Jun 2017;14(6):1005-1014. doi:10.1513/AnnalsATS.201701-034FR

92. Janssens JP, Howarth-Frey C, Chevrolet JC, Abajo B, Rochat T. Transcutaneous PCO₂ to monitor noninvasive mechanical ventilation in adults: assessment of a new transcutaneous PCO₂ device. *Chest*. Mar 1998;113(3):768-73. doi:10.1378/chest.113.3.768

93. Contal O, Vignaux L, Combescure C, Pepin JL, Jolliet P, Janssens JP. Monitoring of noninvasive ventilation by built-in software of home bilevel ventilators: a bench study. *Chest*. Feb 2012;141(2):469-476. doi:10.1378/chest.11-0485

94. Rabec C, Georges M, Kabeya NK, et al. Evaluating noninvasive ventilation using a monitoring system coupled to a ventilator: a bench-to-bedside study. *Eur Respir J.* Oct 2009;34(4):902-13. doi:10.1183/09031936.00170508
95. Mansell SK, Cutts S, Hackney I, et al. Using domiciliary non-invasive ventilator data downloads to inform clinical decision-making to optimise ventilation delivery and patient compliance. *BMJ Open Respir Res.* 2018;5(1):e000238. doi:10.1136/bmjresp-2017-000238
96. Pasquina P, Adler D, Farr P, Bourqui P, Bridevaux PO, Janssens JP. What does built-in software of home ventilators tell us? An observational study of 150 patients on home ventilation. *Respiration.* 2012;83(4):293-9. doi:10.1159/000330598
97. Vaporidi K, Babalis D, Chytas A, et al. Clusters of ineffective efforts during mechanical ventilation: impact on outcome. *Intensive Care Med.* Feb 2017;43(2):184-191. doi:10.1007/s00134-016-4593-z
98. Gonzalez-Bermejo J, Perrin C, Janssens JP, et al. Proposal for a systematic analysis of polygraphy or polysomnography for identifying and scoring abnormal events occurring during non-invasive ventilation. *Thorax.* Jun 2012;67(6):546-52. doi:10.1136/thx.2010.142653
99. Fanfulla F, Taurino AE, Lupo ND, Trentin R, D'Ambrosio C, Nava S. Effect of sleep on patient/ventilator asynchrony in patients undergoing chronic non-invasive mechanical ventilation. *Respiratory medicine.* Aug 2007;101(8):1702-7. doi:10.1016/j.rmed.2007.02.026
100. Gonzalez-Bermejo J, Janssens JP, Rabec C, et al. Framework for patient-ventilator asynchrony during long-term non-invasive ventilation. *Thorax.* Jul 2019;74(7):715-717. doi:10.1136/thoraxjnl-2018-213022
101. Teschler H, Stampa J, Ragette R, Konietzko N, Berthon-Jones M. Effect of mouth leak on effectiveness of nasal bilevel ventilatory assistance and sleep architecture. *Eur Respir J.* Dec 1999;14(6):1251-7. doi:10.1183/09031936.99.14612519
102. Ognà A, Nardi J, Prigent H, et al. Prognostic Value of Initial Assessment of Residual Hypoventilation Using Nocturnal Capnography in Mechanically Ventilated Neuromuscular Patients: A 5-Year Follow-up Study. *Front Med (Lausanne).* 2016;3:40. doi:10.3389/fmed.2016.00040
103. Georges M, Perez T, Rabec C, et al. Proposals from a French expert panel for respiratory care in ALS patients. *Respir Med Res.* May 2022;81:100901. doi:10.1016/j.resmer.2022.100901

104. Louwrese ES, Visser CE, Bossuyt PM, Weverling GJ. Amyotrophic lateral sclerosis: mortality risk during the course of the disease and prognostic factors. The Netherlands ALS Consortium. *J Neurol Sci.* Oct 1997;152 Suppl 1:S10-7.
105. Moura MC, Casulari LA, Carvalho Garbi Novaes MR. Ethnic and demographic incidence of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in Brazil: A population based study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2016;17(3-4):275-81. doi:10.3109/21678421.2016.1140210
106. Collaboration CMS, Chatrchyan S, Khachatryan V, et al. Measurement of the relative prompt production rate of and in pp collisions at [Formula: see text]. *Eur Phys J C Part Fields.* 2012;72(12):2251. doi:10.1140/epjc/s10052-012-2251-3
107. Newsom-Davis IC, Lyall RA, Leigh PN, Moxham J, Goldstein LH. The effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Oct 2001;71(4):482-7. doi:10.1136/jnnp.71.4.482
108. Pinto AC, Evangelista T, Carvalho M, Alves MA, Sales Luis ML. Respiratory assistance with a non-invasive ventilator (Bipap) in MND/ALS patients: survival rates in a controlled trial. *J Neurol Sci.* May 1995;129 Suppl:19-26.
109. Fernandez Alvarez R, Rabec C, Rubinos Cuadrado G, et al. Monitoring Noninvasive Ventilation in Patients with Obesity Hypoventilation Syndrome: Comparison between Ventilator Built-in Software and Respiratory Polygraphy. *Respiration.* 2017;93(3):162-169. doi:10.1159/000454954
110. Georges M, Adler D, Contal O, et al. Reliability of Apnea-Hypopnea Index Measured by a Home Bi-Level Pressure Support Ventilator Versus a Polysomnographic Assessment. *Respir Care.* Jul 2015;60(7):1051-6. doi:10.4187/respcare.03633
111. Borel JC, Pepin JL, Pison C, et al. Long-term adherence with non-invasive ventilation improves prognosis in obese COPD patients. *Respirology.* Aug 2014;19(6):857-65. doi:10.1111/resp.12327
112. Walsh LJ, Deasy KF, Gomez F, et al. Use of non-invasive ventilation in motor neuron disease - a retrospective cohort analysis. *Chron Respir Dis.* Jan-Dec 2021;18:14799731211063886. doi:10.1177/14799731211063886
113. Seijger C, Raaphorst J, Vonk J, et al. New Insights in Adherence and Survival in Myotonic Dystrophy Patients Using Home Mechanical Ventilation. *Respiration.* 2021;100(2):154-163. doi:10.1159/000511962

114. Hobson EV, McDermott CJ. Supportive and symptomatic management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol*. Sep 2016;12(9):526-38. doi:10.1038/nrneuro.2016.111
115. Rabec C, Cuvelier A, Cheval C, et al. [Noninvasive ventilation. The 2015 guidelines from the Groupe Assistance Ventilatoire (GAV) of the Societe de Pneumologie de Langue Francaise (SPLF)]. *Rev Mal Respir*. Dec 2016;33(10):905-910. Ventilation non invasive. Les conseils 2015 du Groupe assistance ventilatoire (GAV) de la Societe de pneumologie de langue francaise (SPLF). doi:10.1016/j.rmr.2016.07.003
116. Deem S. Spontaneous Inspiratory Effort During Lung-Protective Ventilation. *Respir Care*. Aug 2019;64(8):1021-1022. doi:10.4187/respcare.07198
117. Tonelli R, Fantini R, Tabbi L, et al. Early Inspiratory Effort Assessment by Esophageal Manometry Predicts Noninvasive Ventilation Outcome in De Novo Respiratory Failure. A Pilot Study. *Am J Respir Crit Care Med*. Aug 15 2020;202(4):558-567. doi:10.1164/rccm.201912-2512OC
118. Tuffet S, Mekontso Dessap A, Carteaux G. Noninvasive Ventilation for De Novo Respiratory Failure: Impact of Ventilator Setting Adjustments. *Am J Respir Crit Care Med*. Sep 1 2020;202(5):769-770. doi:10.1164/rccm.202005-1565LE
119. Contal O, Adler D, Borel JC, et al. Impact of different backup respiratory rates on the efficacy of noninvasive positive pressure ventilation in obesity hypoventilation syndrome: a randomized trial. *Chest*. Jan 2013;143(1):37-46. doi:10.1378/chest.11-2848
120. Thille AW, Rodriguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. Oct 2006;32(10):1515-22. doi:10.1007/s00134-006-0301-8
121. Sayas Catalan J, Jimenez Huerta I, Benavides Manas P, et al. Videolaryngoscopy With Noninvasive Ventilation in Subjects With Upper-Airway Obstruction. *Respir Care*. Feb 2017;62(2):222-230. doi:10.4187/respcare.04784
122. Schellhas V, Glatz C, Beecken I, et al. Upper airway obstruction induced by non-invasive ventilation using an oronasal interface. *Sleep Breath*. Sep 2018;22(3):781-788. doi:10.1007/s11325-018-1640-8
123. Crescimanno G, Greco F, Arriscato S, Morana N, Marrone O. Effects of positive end expiratory pressure administration during non-invasive ventilation in patients affected by amyotrophic lateral sclerosis: A randomized crossover study. *Respirology*. Oct 2016;21(7):1307-13. doi:10.1111/resp.12836

124. Crescimanno G, Canino M, Marrone O. Asynchronies and sleep disruption in neuromuscular patients under home noninvasive ventilation. *Respir Med.* Oct 2012;106(10):1478-85. doi:10.1016/j.rmed.2012.05.013
125. Lujan M, Pomares X. Noninvasive mechanical ventilation. Reflections on home monitoring. *Arch Bronconeumol.* Mar 2014;50(3):85-6. doi:10.1016/j.arbres.2013.11.021
126. Gonzalez-Bermejo J, Morelot-Panzini C, Arnol N, et al. Prognostic value of efficiently correcting nocturnal desaturations after one month of non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective monocentre observational cohort study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* Sep 2013;14(5-6):373-9. doi:10.3109/21678421.2013.776086
127. Aarrestad S, Qvarfort M, Kleiven AL, Tollefsen E, Skjonsberg OH, Janssens JP. Sleep related respiratory events during non-invasive ventilation of patients with chronic hypoventilation. *Respir Med.* Nov 2017;132:210-216. doi:10.1016/j.rmed.2017.10.025
128. Carlucci A, Pisani L, Ceriana P, Malovini A, Nava S. Patient-ventilator asynchronies: may the respiratory mechanics play a role? *Crit Care.* Mar 25 2013;17(2):R54. doi:10.1186/cc12580
129. Vrijssen B, Testelmans D, Belge C, Vanpee G, Van Damme P, Buyse B. Patient-ventilator asynchrony, leaks and sleep in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* Jul-Aug 2016;17(5-6):343-50. doi:10.3109/21678421.2016.1170149
130. Akoumianaki E, Lyazidi A, Rey N, et al. Mechanical ventilation-induced reverse-triggered breaths: a frequently unrecognized form of neuromechanical coupling. *Chest.* Apr 2013;143(4):927-938. doi:10.1378/chest.12-1817
131. Yoshida T, Grieco DL, Brochard L, Fujino Y. Patient self-inflicted lung injury and positive end-expiratory pressure for safe spontaneous breathing. *Curr Opin Crit Care.* Feb 2020;26(1):59-65. doi:10.1097/MCC.0000000000000691
132. Ramsay M, Mandal S, Suh ES, et al. Parasternal electromyography to determine the relationship between patient-ventilator asynchrony and nocturnal gas exchange during home mechanical ventilation set-up. *Thorax.* Oct 2015;70(10):946-52. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-206944
133. Rousseau MC, Pietra S, Blaya J, Catala A. Quality of life of ALS and LIS patients with and without invasive mechanical ventilation. *Journal of neurology.* Oct 2011;258(10):1801-4. doi:10.1007/s00415-011-6018-9

134. Vasta R, D'Ovidio F, Canosa A, et al. Plateaus in amyotrophic lateral sclerosis progression: results from a population-based cohort. *Eur J Neurol.* Aug 2020;27(8):1397-1404. doi:10.1111/ene.14287
135. Watanabe H, Atsuta N, Nakamura R, et al. Factors affecting longitudinal functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* Jun 2015;16(3-4):230-6. doi:10.3109/21678421.2014.990036