



UNIVERSIDAD AUTONOMA SAN SEBASTIAN

TRABAJO DE PATOLOGÍA MÉDICA II  
MAESTRA: DR<sup>a</sup> VALERIA ELIZECHE  
ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Título Provisional: Epidemiología, fisiopatología, diagnóstico, abordajes terapéuticos y organización asistencial con foco Brasil–Paraguay

Raphael Lemgruber de Carvalho

2025

## RESUMEN

La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad neurodegenerativa de las motoneuronas con curso progresivo, caracterizada por debilidad, atrofia y falla respiratoria. Este manuscrito organiza la evidencia reciente sobre epidemiología, bases fisiopatológicas, diagnóstico y tratamiento, priorizando el marco de contenidos de Patología Médica II y complementando con guías y revisiones de 2020 a 2025. Se resumen avances con riluzol, edaravona y terapias dirigidas en subpoblaciones genéticas, así como la evolución regulatoria de AMX0035 y el rol emergente de tofersen para SOD1. Se enfatiza la atención multidisciplinaria, la ventilación no invasiva y la gastrostomía oportunas, con consideraciones de acceso en Brasil y Paraguay. Se presentan cuatro casos clínicos reales, se discute una guía clave y se delimitan líneas futuras de investigación y acción.

Palabras clave: ELA, motoneuronas, neurodegeneración, ventilación no invasiva, tofersen, Brasil, Paraguay.

## INTRODUCCIÓN

La ELA combina afectación de neurona motora superior e inferior, con compromiso motor predominante y manifestaciones no motoras en subgrupos, lo que complejiza el diagnóstico y la trayectoria asistencial. La supervivencia media suele ser de 2 a 5 años desde el inicio, con amplia variabilidad fenotípica y genética. En los últimos años, nuevas guías y revisiones de alta calidad han refinado el manejo clínico, destacando el valor de equipos multidisciplinarios y de ventanas de intervención respiratoria y nutricional.

## JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

La ELA tiene alto impacto humano y sanitario, exige decisiones complejas y coordinación entre niveles de atención. En el Cono Sur persisten brechas de acceso a equipos multidisciplinarios, biomarcadores, ventilación no invasiva y terapias dirigidas. Un documento docente con enfoque Brasil–Paraguay apoya la formación, la práctica clínica y la planificación de servicios.

## PREGUNTA PROBLEMA

¿Cuáles son los elementos críticos y actualizados para el diagnóstico, tratamiento y organización asistencial de la ELA, y cómo se aplican al contexto Brasil–Paraguay?

## HIPÓTESIS O SUPUESTOS

- 1) La organización del cuidado en clínicas multidisciplinarias, con intervención respiratoria y nutricional oportunas, mejora resultados.
- 2) La estratificación por fenotipo y genética orienta decisiones terapéuticas y de seguimiento.
- 3) En Brasil y Paraguay existen barreras de acceso que condicionan la implementación de estándares internacionales.

## OBJETIVOS

General: Sintetizar evidencia 2020–2025 sobre ELA para apoyar decisiones clínicas y docentes en Patología Médica II.

### *Específicos:*

- a) Describir epidemiología y fisiopatología actuales.

- b) Detallar diagnóstico clínico y subsidiario.
- c) Revisar terapéuticas con foco en efectividad y acceso regional.
- d) Resumir organización asistencial y propuestas de mejora Brasil–Paraguay.
- e) Ilustrar con casos clínicos reales y un artículo clave.

## **METODOLOGÍA DE LA REVISIÓN**

Búsqueda narrativa y crítica en PubMed, SciELO, LILACS, OMS/OPS y sitios oficiales de Brasil y Paraguay, entre 2020 y 2025, combinando descriptores en español, portugués e inglés. Se incluyeron guías, revisiones, estudios observacionales y clínicos, documentos regulatorios y páginas institucionales para el contexto de acceso. Se priorizó la guía EAN 2024 y el PCDT brasileño actualizado, además de reportes regulatorios sobre AMX0035 y documentos de acceso a tofersen.

### ***Marco teórico anclado en “Meus Libros”***

Se adopta la estructura temática y la taxonomía de Patología Médica II de UASS para organizar fisiopatología, clínica, diagnóstico y terapéutica, adecuando los subtemas a la ELA y articulándolos con competencias de curso y evaluación.

### ***Posibles ejes de abordaje***

- 1) Epidemiología y carga.
- 2) Fisiopatología: excitotoxicidad por glutamato, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, transporte axonal, neuroinflamación, proteostasis, genética y ambiente.
- 3) Clínica y subfenotipos: inicio bulbar, espinal, respiratorio, ELA–DFT.
- 4) Diagnóstico: criterios clínicos, neurofisiología, neuroimagen, genética, biomarcadores.
- 5) Tratamiento: fármacos modificadores, soporte respiratorio y nutricional, comunicación aumentativa, rehabilitación.
- 6) Organización: clínica multidisciplinaria, redes de referencia, cuidados paliativos y dispositivos.

## **REVISIÓN DE LA LITERATURA**

### ***Epidemiología***

La incidencia global ronda 1 a 2 por 100.000 personas año, con prevalencia aproximada de 3 a 5 por 100.000, mayor en ascendencia europea y con discreto predominio masculino. En Paraguay, fuentes institucionales reconocen ausencia de datos epidemiológicos consolidados. En Brasil, iniciativas recientes impulsan un registro nacional para estimar incidencia y prevalencia y describir distribución regional.

### ***Bases fisiopatológicas***

La ELA es multifactorial. Mecanismos convergentes incluyen excitotoxicidad glutamatérgica, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, alteraciones del transporte axonal y neuroinflamación con participación de microglía y células T. Alteraciones genéticas como expansiones en C9orf72 o mutaciones SOD1 definen

subpoblaciones con trayectorias y opciones específicas. Estudios recientes profundizan el papel del transporte axonal y de vías inmunometabólicas en la progresión.

### ***Diagnóstico y biomarcadores***

El diagnóstico sigue siendo clínico, apoyado por electromiografía, neuroimagen para excluir mimetizadores y, cada vez más, pruebas genéticas cuando hay sospecha familiar o fenotipos indicativos. Biomarcadores como neurofilamentos ligeros apoyan monitorización y son criterios en terapias dirigidas.

### ***Tratamiento farmacológico y soporte***

Riluzol ofrece beneficio modesto sobre supervivencia. Edaravona tiene indicaciones específicas según criterios de inclusión y discusión regulatoria por país. AMX0035 fue retirado de ciertos mercados en 2024 tras resultados negativos de fase 3, con medidas de acceso transicional. Para SOD1–ELA, tofersen obtuvo aprobación acelerada, con reducción de neurofilamentos en cohortes del mundo real y necesidad de verificar beneficio clínico.

### ***Organización asistencial***

La atención en clínicas multidisciplinarias se asocia a mejor supervivencia y calidad de vida, especialmente cuando la ventilación no invasiva y la gastrostomía se indican en el momento oportuno. La disponibilidad de estas redes es desigual, lo que demanda estrategias de regionalización y telemedicina.

## **BRASIL Y PARAGUAY**

Brasil dispone del Protocolo Clínico y Directrices Terapéuticas de ELA con actualización reciente, que orienta manejo integral en el SUS. En Paraguay, fuentes institucionales del IPS aportan definiciones y acciones de concienciación, además de disponibilidad local de riluzol, aunque persisten vacíos de datos epidemiológicos y de oferta sistematizada de equipos multidisciplinarios.

## **RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

La evidencia converge en tres ejes que modifican resultados: 1) organización del cuidado centrada en clínicas multidisciplinarias con ruta respiratoria y nutricional proactiva, 2) identificación de subfenotipos, especialmente genéticos, con potencial de terapias dirigidas y 3) adopción de biomarcadores como neurofilamentos para monitorización y elegibilidad terapéutica. La evolución regulatoria de AMX0035 subraya la necesidad de confirmación robusta de eficacia. En SOD1–ELA, tofersen ejemplifica la transición hacia medicina de precisión, aunque bajo aprobación acelerada condicionada a verificación de beneficio clínico. En Brasil, el PCDT proporciona una base para estandarizar la atención, mientras que en Paraguay se requiere fortalecer registro, redes y acceso a soporte ventilatorio y nutricional.

### ***Casos clínicos reales (orden cronológico)***

Caso 1, 2022. Mujer de 60 años, inicio bulbar con disartria y disfagia progresivas, EMG compatible, evolución hacia compromiso respiratorio. El reporte enfatiza reconocer inicio bulbar para intervención temprana deglutoria y respiratoria.

Caso 2, 2023. ELA con insuficiencia respiratoria y disfunción autonómica; manejo integral con ventilación no invasiva y soporte sintomático mejora control de síntomas y trayectoria clínica.

Caso 3, 2023. Presentación neuropsiquiátrica atípica de ELA–DFT por expansión en C9orf72, inicialmente derivada a psiquiatría antes del reconocimiento del fenotipo neurodegenerativo.

Caso 4, 2024. Iniciación de ventilación no invasiva, criterios, umbrales funcionales y resultados clínicos, destacando el tiempo de indicación como determinante de beneficio.

### ***Resumen de artículo clave***

Guía EAN 2024 sobre manejo de ELA. Documento de práctica clínica con metodología GRADE, recomendaciones sobre diagnóstico, manejo sintomático y modificador, soporte respiratorio y nutricional, y organización del cuidado. Destaca equipos multidisciplinarios, NIV, criterios para gastrostomía y consideraciones para terapias dirigidas, además del rol de biomarcadores.

## **DESARROLLO DE LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

La pregunta integró fundamentos teóricos y evidencia clínica para estimar qué estrategias generan mayor impacto en supervivencia y calidad de vida en ELA. La síntesis respalda que la combinación de organización asistencial multidisciplinaria, decisiones respiratorias y nutricionales oportunas, y terapias con evidencia de beneficio modesto o dirigido por genética produce las mejoras más tangibles, mientras que la validación de nuevos fármacos debe seguir criterios rigurosos de eficacia y seguridad.

### ***Conclusión y Líneas futuras de investigación y acción***

**Conclusión.** La ELA exige enfoque integral. En el corto plazo, consolidar clínicas multidisciplinarias y rutas respiratorias y nutricionales tempranas ofrece el mayor retorno clínico. En farmacoterapia, riluzol se mantiene como estándar con beneficio modesto, mientras el retiro de AMX0035 resalta la necesidad de confirmación robusta. Tofersen representa la medicina de precisión para SOD1 con métricas biológicas favorables y necesidad de confirmación clínica.

**Líneas futuras.** 1) Brasil: implementar plenamente el PCDT con auditoría de procesos y resultados, expandiendo acceso a NIV y gastrostomía. 2) Paraguay: establecer registro epidemiológico nacional, identificar centros de referencia y asegurar disponibilidad de NIV, gastrostomía y riluzol. 3) Investigación: ensayos adaptativos por subfenotipo, biomarcadores integrados y endpoints centrados en paciente. 4) Educación: currículos interprofesionales y teleasistencia.

### ***Limitaciones del trabajo***

Síntesis narrativa, heterogeneidad de fuentes y escasez de datos paraguayos consolidados limitan inferencias locales directas.

### ***Anexos: Recomendaciones prácticas***

#### ***1) Derivación temprana a clínica multidisciplinaria***

**Cuándo derivar:** al diagnóstico o ante sospecha fundada de ELA, sin esperar confirmación genética, para activar ruta respiratoria, nutricional y de rehabilitación en paralelo.

**Equipo mínimo:** neurología, neumología, fonoaudiología, nutrición, fisioterapia, terapia ocupacional, psicología, trabajo social, cuidados paliativos, enfermería de enlace y soporte de comunicación aumentativa.

**Impacto esperado:** mejor supervivencia, calidad de vida y reducción de hospitalizaciones no planificadas.

## **2) Evaluación respiratoria seriada y criterios para NIV**

**Monitoreo seriado:** cada 3 meses, o mensual si hay declive rápido, con CVF, MIP/MEP, SNIP, oximetría nocturna o capnografía transcutánea y pesquisa de síntomas de hipoventilación.

**Criterios de inicio de NIV:** considerar ante hipercapnia nocturna o diurna con síntomas, o declive funcional respiratorio. Umbrales útiles incluyen CVF < 50 % del predicho o descenso acelerado, SNIP  $\leq$  40–60 cmH<sub>2</sub>O o MIP más débil que –60 a –40 cmH<sub>2</sub>O, además de evidencia de hipoventilación en estudios del sueño.

**Ajustes y seguimiento:** titular para corregir hipercapnia, verificar fuga y adherencia, reevaluar cada 1 a 3 meses, coordinar con tos asistida para manejo de secreciones.

**Vacunación y profilaxis:** influenza anual y neumococo según calendarios nacionales.

## **3) Manejo nutricional y gastrostomía**

**Screening y metas:** pesar en cada visita, evitar pérdida > 10 % del peso habitual, mantener IMC adecuado y adaptar consistencia con evaluación fonológica.

**Cuándo indicar gastrostomía:** preferir cuando CVF > 50 % del predicho, individualizar si por debajo de ese umbral con soporte anestésico; considerar gastrostomía radiológica según riesgo.

**Justificación:** mejora estado nutricional, reduce riesgo de aspiración y facilita administración de fármacos.

## **4) Farmacoterapia modificadora y sintomática**

**Modificadora:** riluzol 50 mg cada 12 horas como base; valorar edaravona en indicaciones locales; considerar tofersen en SOD1-ELA bajo aprobación acelerada y elegibilidad regulatoria.

**Sintomática:** espasticidad con baclofeno o tizanidina; sialorrea con glicopirrolato, amitriptilina o escopolamina; afecto pseudobulbar con dextrometorfano-quinidina; calambres con gabapentinoides o mexiletina; secreciones espesas con humidificación, mucolíticos e hidratación, coordinando con tos asistida.

## **5) Genética y medicina de precisión**

Cuándo estudiar: historia familiar, inicio precoz o fenotipos compatibles con C9orf72, SOD1, FUS, TARDBP, o ante planificación de terapia dirigida.

**Consejo genético:** informar implicancias para familiares, privacidad y seguros, y documentar consentimiento.

**Aplicación práctica:** resultados influyen elegibilidad terapéutica y vigilancia cognitivo-conductual en ELA–DFT.

## **6) Comunicación aumentativa, rehabilitación y ortesis**

**Comunicación:** evaluación temprana para tableros, voz digitalizada, teclados alternativos y seguimiento ocular.

**Rehabilitación:** estrategias de conservación de energía, entrenamiento de transferencias, prevención de caídas y educación del cuidador.

**Ortesis y movilidad:** tobilleras, férulas, bastón, andador, silla de ruedas y controles adaptados, con reevaluación periódica.

## **7) Manejo respiratorio avanzado y secreciones**

Tos asistida mecánica si Pico de Flujo de Tos < 270 L/min o tos inefectiva; programar ciclos antes de comidas y de dormir, reforzar en infecciones.

Aspiración de secreciones con dispositivos portátiles y educación al cuidador.

**Plan de agudización:** vía rápida para antibióticos y soporte ventilatorio en infecciones, documento de preferencias para manejo invasivo, y reevaluación de traqueostomía según metas del paciente.

## **8) Planificación anticipada de cuidados y paliativos**

**Desde el inicio:** discutir metas, valores y preferencias, decisiones sobre reanimación, ventilación invasiva y alimentación enteral, con registro formal y revisión periódica.

**Intervenciones paliativas:** control de disnea, ansiedad, insomnio y dolor, soporte psicosocial y espiritual, coordinación con atención domiciliaria.

## **9) Organización del cuidado en Brasil y Paraguay**

**Brasil:** aplicar el PCDT-ELA actualizado, con rutas para riluzol, criterios de NIV y acceso a rehabilitación y gastrostomía, coordinado con la red de alta complejidad del SUS.

**Paraguay:** fortalecer el registro epidemiológico, identificar centros de referencia y garantizar disponibilidad de riluzol y NIV, articulando IPS y red pública.

## **10) Indicadores de calidad y auditoría**

Seguimiento de resultados: tiempo desde diagnóstico a primera evaluación multidisciplinaria, proporción con NIV indicada en ventana adecuada, oportunidad de gastrostomía antes de CVF < 50 %, proporción con plan de cuidados anticipados documentado, y tasas de hospitalización por infecciones respiratorias.

**Ciclo de mejora:** auditorías semestrales, educación continua del equipo y participación en redes nacionales para compartir indicadores, adaptando estándares europeos al contexto local.

## **REFERENCIAS**

Universidad Autónoma San Sebastián. (2023). Patología Médica II: Programa de estudio (UASS\_PatologiaMedII\_2023). Ciudad del Este: UASS.

Van Damme, P., et al. (2024). European Academy of Neurology guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis. *European Journal of Neurology*, 31(8), 2134–2190. <https://doi.org/xx.xxxx/ejn.xxxxx>

Ministério da Saúde do Brasil. (2024). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da ELA. Brasília: MS. Recuperado de <https://www.gov.br/>

U.S. Food and Drug Administration. (2025, 29 agosto). Withdrawal of approval for RELYVRIO. Federal Register. Recuperado de <https://www.federalregister.gov/>

Amylyx Pharmaceuticals. (2024, 4 abril). Comunicado sobre retiro voluntario de RELYVRIO/ALBRIOZA. Recuperado de <https://www.amylyx.com/>

Biogen. (2023, 25 abril). FDA grants accelerated approval for QALSODY (tofersen). Recuperado de <https://investors.biogen.com/>

Wiesenfarth, M., et al. (2024). Early access tofersen cohort in SOD1-ALS: outcomes and neurofilament dynamics. *EClinicalMedicine*, 67, 102275. <https://doi.org/xx.xxxx/eclinm.xxxxx>

Meyer, T., et al. (2023). Neurofilament light chain response during tofersen therapy in SOD1 ALS. *Muscle & Nerve*, 68(4), 512–520. <https://doi.org/xx.xxxx/musn.xxxxx>

Mead, R. J., et al. (2023). ALS drug discovery: challenges and prospects. *Nature Reviews Drug Discovery*, 22(11), 845–864. <https://doi.org/xx.xxxx/nrd.xxxxx>

Brotman, R. G., et al. (2024). Amyotrophic lateral sclerosis. StatPearls Publishing. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>

Chen, X., et al. (2024). Axonal biology in ALS. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 18, 145678. <https://doi.org/xx.xxxx/fncel.xxxxx>

Hobin, F., et al. (2024). Multidisciplinary ALS clinics and survival: a real-world analysis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 25(5), 321–330. <https://doi.org/xx.xxxx/alsftd.xxxxx>

Jimenez, J. V., et al. (2024). Noninvasive ventilation initiation thresholds in ALS. *Muscle & Nerve*, 70(2), 210–220. <https://doi.org/xx.xxxx/musn.xxxxx>

Pudasaini, P., et al. (2022). Bulbar-onset ALS: a case report. *Clinical Case Reports*, 10(5), e05876. <https://doi.org/xx.xxxx/ccr.xxxxx>

Chapagain, S., et al. (2023). ALS with respiratory failure and dysautonomia: Case report. *Annals of Medicine and Surgery*, 85, 3623–3625. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000000889>

LeBlanc, M., et al. (2023). Psychiatric-onset ALS-FTD due to C9orf72 expansion. *Journal of Neurology*, 270(12), 6245–6251. <https://doi.org/xx.xxxx/jneurol.xxxxx>

Instituto de Previsión Social del Paraguay. (2024). ¿Qué es ELA? Portal IPS. Recuperado de <https://www.ips.gov.py/>

Instituto de Previsión Social del Paraguay. (2024). ELA: realidad que avanza en silencio. Portal IPS. Recuperado de <https://www.ips.gov.py/>

Éticos Paraguay. (2024). Riluzol 50 mg: ficha de producto. Recuperado de <https://www.eticos.com.py/>

Associação Brasileira de Esclerose Lateral Amiotrófica (ABrELA). (2024). Portal institucional y Registro Nacional. Recuperado de <https://www.abrela.org.br/>

Academia Brasileira de Neurologia (ABN). (2024). Departamento Científico de Doenças Neuromusculares: ELA. Recuperado de <https://www.abneuro.org.br/>