



Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Revisión

Esclerosis lateral amiotrófica (ELA): seguimiento y tratamiento



Cecilia Quarracino^{a,*}, Raúl Carlos Rey^b y Gabriel Eduardo Rodríguez^c

^a Residente de Neurología, División Neurología, Hospital Ramos Mejía, Centro Universitario de Neurología José María Ramos Mejía, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^b Jefe de División de Neurología, Hospital Ramos Mejía, Centro Universitario de Neurología José María Ramos Mejía, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^c Sector Enfermedades de motoneurona, División de Neurología, Hospital Ramos Mejía, Centro Universitario de Neurología José María Ramos Mejía, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de noviembre de 2013

Aceptado el 19 de febrero de 2014

On-line el 26 de abril de 2014

Palabras clave:

Esclerosis lateral amiotrófica

Seguimiento

Tratamiento de sostén

R E S U M E N

La esclerosis lateral amiotrófica es una enfermedad neurológica degenerativa que afecta a la vía piramidal a lo largo de su primera y segunda neuronas motoras. La supervivencia al diagnóstico ronda el 20% a los 3-5 años.

No existe en la actualidad tratamiento curativo para ella, si bien se encuentran en investigación y desarrollo nuevas opciones terapéuticas. Como contrapartida, han sido muchos los fármacos investigados y muchas veces puestos en práctica que no han demostrado eficacia terapéutica.

Esto determina que el diagnóstico de la enfermedad implique un abordaje multidisciplinario que apunta principalmente a proporcionar un bienestar adecuado a cada una de las complicaciones de su evolución.

En este trabajo describimos la sintomatología más frecuentemente desarrollada por el paciente y sus opciones de tratamiento, considerando la bibliografía nacional e internacional así como la experiencia de nuestro servicio.

Nos abocamos a: debilidad muscular, sialorrea, secreciones bronquiales, afección pseudobulbar, calambres, espasticidad, insuficiencia respiratoria, edema de miembros inferiores, depresión y disfagia.

Nos interesa resaltar que contra la creencia generalizada de «no hay nada más que hacer», se resumen algunas, y solo algunas, de las herramientas que es necesario conocer y utilizar en tiempo y forma, para el adecuado tratamiento de esta patología.

© 2013 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cecquarr@hotmail.com (C. Quarracino).

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): Monitoring and treatment

A B S T R A C T

Keywords:

Amyotrophic lateral sclerosis
Follow-up
Treatment

Amyotrophic lateral sclerosis is a neurodegenerative disease with a survival rate up to 5 years of 20%. It is characterized by the damage of the first and second motor neurons in a progressive course.

There is no cure for this disease at the moment. Nevertheless, new treatments are being developed with the haunting shadow of not few drugs that were proven to be ineffective in stopping or slowing the disease progression.

As a result, the main treatment objective at the moment is to soothe the complications the disease inexorably generates in its course.

In this review we describe the signs and symptoms of the disease progression and its therapeutic options, for which we have reviewed national and international publications, as well as shearing the experience in our centre.

The main topics developed are: weakness, sialorrhea, bronchial secretions, pseudobulbar affect, cramps, spasticity, respiratory insufficiency, limb edema, depression and dysphagia.

We would like to point out that in spite of the general belief that «there is nothing left to do» we are summarizing a few, and only a few, of the therapeutic tools available for aiding the patients affected with ALS.

© 2013 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurológica degenerativa que afecta la vía piramidal a lo largo de su primera y segunda motoneurona. La supervivencia al momento del diagnóstico ronda el 20% a los 3-5 años.

El término de ELA fue propuesto por Charcot¹. El mismo engloba tanto elementos clínicos como anatomopatológicos característicos de esta entidad. Así, se desprende que la existencia de una esclerosis lateral implica el daño de axones de proyección de la primera motoneurona y la amiotrofia el daño de la segunda motoneurona.

El diagnóstico de esta patología es esencialmente clínico²⁻⁷, clásicamente reflejado en los criterios de El Escorial de 1998⁷. Sin embargo, en el 2008 se definieron criterios electromiográficos^{8,9} como herramienta diagnóstica para la lesión de segunda motoneurona pese a la ausencia de hallazgos semiológicos patológicos (criterios Awaji). Asimismo, el uso de la resonancia magnética nuclear y de análisis de sangre permite la exclusión de otras etiologías que puedan justificar la sintomatología del paciente.

Una característica distintiva de esta enfermedad es la ausencia de un tratamiento curativo.

La única medicación que ha logrado prolongar la supervivencia de los pacientes en 3 meses^{3,6,10-12} es el riluzole. Su farmacodinamia consiste principalmente en el bloqueo de la liberación de glutamato a nivel presináptico^{3,10}. Su dosis diaria es de 100 mg a administrar en 2 tomas.

Como contrapartida, han sido muchos los fármacos que no han demostrado eficacia terapéutica³: topiramato¹³, lamotrigina¹⁴, ceftriaxona¹⁵, gabapentina¹⁶, memantina¹⁷, litio^{10,18}, y sorpresivamente pese a sus buenos resultados en estudios en fase ii, el dexamipexole¹⁹.

Existen en la actualidad una serie de tratamientos que se encuentran en desarrollo con el objetivo de

proporcionar una terapéutica efectiva para esta afección. Incluyen las investigaciones que involucran el uso de la bioingeniería con el gen SOD1 como blanco: oligonucleótidos antisentido intratecales²⁰ o disminución de la agregación de ubiquitina en ratones mutantes SOD1²¹; o de inhibidores de tirosinasa como el masitinib.

Otra línea en estudio que se encuentra en desarrollo y que aún no ha demostrado resultados concluyentes es el implante de células madre fetales en la médula espinal²²⁻²⁶. Hasta el momento, en los resultados publicados suele observarse una implantación adecuada de las células madre, pero sin una mejoría funcional. Por lo tanto sigue constituyendo al momento una línea teórica en estudio.

Lo descrito determina que el diagnóstico de la enfermedad implique un abordaje terapéutico que apunta principalmente a proporcionar un bienestar adecuado a cada una de las complicaciones o limitaciones que imponga el avance de la enfermedad. Esto último será desarrollado en las sucesivas páginas.

Algunos de los síntomas con los que el profesional deberá colaborar en su manejo se detallan a continuación^{3,27}.

Debilidad muscular

No existen fármacos efectivos para este síntoma en estudios doble ciego controlado frente a placebo.

Sialorrea

Las opciones de tratamiento³ se basan en la utilización de fármacos con efecto antimuscarínico suave como la amitriptilina (75-150 mg/día), el glicopirrolato (2-8 mg/d) o la escopolamina en su presentación como parche transdérmico (1,5-3 mg/72 h)^{28,29}. De no obtenerse un efecto terapéutico aceptable puede utilizarse la inyección de toxina botulínica en

ambas parótidas³⁰, teniendo en cuenta que no existen ensayos controlados realizados en pacientes con ELA y que se han reportado efectos adversos serios, particularmente en la administración transductal³¹. Otra opción a considerar es el uso de radioterapia local³².

Secreciones bronquiales

El tratamiento³ se basa en 2 pilares: mejorar la eliminación de secreciones mediante la quinesiológia respiratoria y disminuir la producción de las mismas con vapor de agua, nebulizaciones o N-acetilcisteína (nebulizaciones cada 8-6 h con 5 ml de solución al 10 o 20%) o propranolol (20-80 mg/día) según la tolerancia del paciente.

Afección pseudobulbar

Los fármacos utilizados para esta complicación son³ los anti-depresivos tricíclicos como la amitriptilina (50-75 mg/día), los antidepresivos de nueva generación (fluoxetina 20-80 mg/día en una o 2 tomas; citalopram 10-30 mg/día) o el dextrometorfano-quinidina (20/10 mg/día a 40/20 mg/día en 2 tomas)³³. Esta medicación es de reciente aprobación para el tratamiento del síndrome pseudobulbar en ELA. Fue aprobada en EE. UU. por la FDA en noviembre del 2010 bajo el nombre comercial Nuedexta[®]. Como efectos adversos a considerar se encuentran la trombocitopenia y la hepatitis.

Calambres

Inicialmente puede ser útil la quinesiológia intraepisodio para alivio sintomático (medidas de estiramiento y movimientos pasivos asociados a masajes).

Como opción farmacológica con resultados comprobados puede utilizarse el sulfato de quinina (200-300 mg/d)³.

Existen otras medicaciones utilizadas pero sin eficacia confirmada, como el sulfato de magnesio, complejo B, la gabapentina y la carbamazepina^{3,34}.

Espasticidad

El tratamiento de la misma se basa³ en la quinesiológia asociada a medicación como la tizanidina (6-24 mg/d) o el baclofeno en su presentación oral (40-80 mg/d en 3 o 4 tomas) o intratecal (en los casos más refractarios). Otras opciones terapéuticas las constituyen el dantroleno (dosis entre 25 mg/d en única toma a 100 mg/d en 3 tomas) o, en casos particularmente focales, la inyección local de toxina botulínica³⁵.

Tratamiento de la insuficiencia respiratoria

Al inicio de la enfermedad la afección de la capacidad ventilatoria suele ser mínima y asintomática. Posteriormente la progresión de la debilidad muscular termina comprometiendo la mecánica ventilatoria, ocasionando disnea con hipoxemia relativa y finalmente insuficiencia respiratoria.

La monitorización de la capacidad ventilatoria en pacientes asintomáticos debe realizarse mediante espirometrías con una frecuencia no mayor a 6 meses. Debe considerarse la caída de la capacidad vital forzada^{3,10,36} como signo de compromiso de la función respiratoria.

Dentro de las opciones terapéuticas a discutir con los pacientes se encuentran:

- Oxigenoterapia: resulta útil casi exclusivamente para alivio de la disnea a flujos bajos (2 l/min), generalmente por cánula nasal.
- Ventilación no invasiva
 - Equipos de ventilación no invasiva con doble nivel de presión (tipo BiPAP[®] [presión aérea positiva bifásica, según sus siglas en inglés]). Debe utilizarse al existir insuficiencia respiratoria incipiente. Resulta opcional ante las anomalías del sueño secundarias al trastorno ventilatorio, tos deficiente, etc. El Consenso Argentino para el Diagnóstico y Tratamiento de la Esclerosis Lateral Amiotrófica (CADITELA) recomienda para la indicación de BiPAP[®]: capacidad vital forzada inferior al 50% respecto a valores controles, saturación arterial nocturna de oxígeno menor de 88% durante un mínimo de 5 min, Pimax menor de 60 cm H₂O y PaCO₂ mayor de 45 mmHg^{4,6,12,14}. Estudios observacionales han demostrado que este tipo de terapéutica prolonga la supervivencia y mejora la calidad de la misma en los pacientes con ELA^{3,10}.
 - Marcapasos diafragmático: independientemente de la existencia de sintomatología por hipoventilación, esta modalidad terapéutica debe considerarse en caso de capacidad vital forzada menor del 50% y funcionalidad adecuada de los nervios frénicos, si bien no se encuentra determinado aún el modo de precisar esto último (en la práctica resultan mejores candidatos los pacientes con ELA con mayor compromiso de motoneurona superior). La colocación del marcapasos diafragmático requiere de una toracoscopia, toracotomía o esternotomía. El dispositivo se compone de electrodos uni o bipolares que se adjuntan a los nervios frénicos y se conectan con receptores subcutáneos que luego son monitorizados por un estimulador externo. Fue aprobado por la FDA para tratamiento de la ELA en el 2011³⁶⁻³⁸.
- Quinesiológia respiratoria: como fue explicado anteriormente, las secreciones bronquiales dificultan la mecánica ventilatoria, sometiendo a músculos debilitados a un mayor esfuerzo y limitando la oxigenación alveolar.
- Traqueostomía: puede utilizarse como primera elección en pacientes que así lo deseen, o en la mayoría de los casos suele proponerse ante la no tolerancia de la ventilación no invasiva o el requerimiento de la misma durante la mayor parte del día y la noche.

Edema de miembros inferiores

Resulta una complicación frecuente consecuente a la posturación. No existe para ella un tratamiento específico. La quinesiológia motora resulta hasta el momento la opción terapéutica más eficaz: colabora mejorando la circulación (y así la

reabsorción) y evitando su formación. También pueden utilizarse vendas elásticas intermitentes.

Depresión e insomnio

Es una complicación de alta incidencia dadas las características devastadoras de esta patología. Implica una situación altamente angustiante tanto para el paciente como para su familia, por lo que siempre se debe considerar y pesquisar en las consultas.

Idealmente el manejo de esta sintomatología se realizaría mediante el seguimiento con psicólogos y psiquiatras especializados en pacientes con enfermedades crónicas y en conexión con el equipo multidisciplinar que requiere el manejo de estos pacientes.

Las guías internacionales³ recomiendan como mejores opciones terapéuticas la amitriptilina, la sertralina, la fluoxetina y la paroxetina.

En nuestra experiencia, los fármacos antidepresivos utilizados mayoritariamente son el citalopram y el escitalopram. Eventualmente para el manejo del insomnio, especialmente el de conciliación, solemos utilizar el zolpidem o la trazodona. La amitriptilina suele ayudar en el tratamiento tanto de la depresión como del insomnio y la sialorrea, siempre teniendo en cuenta la posibilidad de aparición de efectos adversos anti-muscarínicos como estreñimiento.

Disfagia

Los trastornos de la deglución suelen ser referidos por el cuidador o por el propio paciente en forma de anorexia, disfagia o tos al ingerir alimentos³⁹.

Dentro de ellos, la disfagia representa una de las complicaciones más graves de esta enfermedad. Suele asociarse a disartria y disfonía (siendo generalmente estas de inicio más temprano) y ser consecuencia del compromiso bulbar. La fase oral de la deglución suele ser la más afectada, secundaria a la atrofia lingual.

La forma adecuada de objetivar la disfagia es a través de la videofluoroscopia. Sin embargo, existen diversas escalas clínicas que permiten una aproximación diagnóstica en el interrogatorio en el consultorio. En nuestro hospital hemos desarrollado una escala (escala WD)⁴⁰ que cuantifica la dificultad en la articulación de la palabra, el tono de voz y la deglución, que permitió objetivar déficits no referidos por los pacientes o sus cuidadores.

Otro método a considerar es la valoración de su consecuencia: la pérdida de peso. El índice más utilizado es el índice de masa corporal, pero también se han descrito el porcentaje de peso habitual (que objetiva la disminución de peso respecto al peso que se presentaba al diagnóstico de la enfermedad) y la pérdida de peso reciente (que representa el cambio de peso en los últimos 6 meses). En nuestra experiencia⁴¹, los índices de porcentaje de peso habitual y de pérdida de peso reciente resultaron más sensibles para la objetivación de déficit nutricional en pacientes con ELA que el índice de masa corporal.

Inicialmente, las primeras dificultades suelen sortearse adecuando la presentación del alimento a la capacidad deglutoria del paciente (utilizando espesantes o alterando la consistencia: semisólidos o papillas), optimizando su temperatura, fragmentando las comidas o mejorando la técnica de deglución a través de la rehabilitación deglutoria.

Eventualmente, y siempre y cuando la capacidad ventilatoria del paciente lo permita (es decir, con una capacidad vital forzada mayor del 50%), se puede plantear como recurso la realización de una gastrostomía percutánea que permita proveer la cantidad y calidad de nutrientes necesarios^{3,10}.

En nuestra experiencia, el análisis retrospectivo de 36 pacientes a los cuales durante los años 2010 y 2011 se les colocó (n=8) o no (n=28) una gastrostomía no evidenció un aumento de la supervivencia en los pacientes que fueron intervenidos.

Conclusión

Para finalizar, es nuestra intención destacar que si bien la ELA no cuenta con un tratamiento específico que permita su curación, son muchas las opciones terapéuticas al alcance del profesional que se le pueden ofrecer al paciente para ayudarlo a vivir cada día que resta de una mejor manera.

Por ello, contra la creencia generalizada de «no hay nada más que hacer», resumimos previamente algunas, y solo algunas, de las herramientas que es necesario conocer y utilizar en tiempo y forma, para el adecuado tratamiento de esta patología.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr. Nicolás Braguinsky (médico psiquiatra del Hospital Ramos Mejía) y a la Lic. D. Martin (licenciada en Nutrición del Hospital Ramos Mejía).

BIBLIOGRAFÍA

1. Kumar DR, Aslinia F, Yale SH, Mazza JJ. Jean-Martin Charcot: The father of neurology. *Clin Med Res.* 2011;9:46-9.
2. Reinhard D. Diagnostic criteria of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Rom J Neurol.* 2010;IX.
3. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, Hardiman O, Kollewe K, EFNS Task Force on Diagnosis, Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis. EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: Guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. *Eur J Neurol.* 2005;12:921-38.
4. Aguilera N, Ballario C, Bertoti A, de Vito E, Dubrovsky AL, Fulgenzi E, et al. Consenso argentino para el diagnóstico y tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (CADITELA). *Rev Neurol Arg.* 2001;26:93-101.
5. Pratt AJ, Getzoff ED, Perry JP. Amyotrophic lateral sclerosis: Update and new developments. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2012:1-14.

6. Rodríguez GE, di Egidio M, Amores M, Bertotti A, Cueto A, Doumic J, et al. Guía clínica para el tratamiento con riluzole, asistencia ventilatoria no invasiva y gastrostomía en esclerosis lateral amiotrófica. *Rev Neurol Arg.* 2006;31:156-60.
7. Ross MA, Miller RG, Berchert L, Parry G, Barohn RJ, McGuire D, et al. Toward earlier diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: Revised criteria. *Neurology.* 1998;50:768-72.
8. De Carvalho MD, Swash M. Awaji diagnostic algorithm increases sensitivity of El Escorial criteria for ALS diagnosis. *Amyotroph Lateral Scler.* 2009;10:53-7.
9. De Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Swash M, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol.* 2008;119:497-503.
10. Miller RG, Jackson C.E., Kasarskis EJ, England JD, Forsshew RN, Wooley SC, et al. Practice parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: Drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2009;73:1218-26.
11. Sica RE, Rodríguez GE, Sívori M, et al. Outcome of sporadic amyotrophic lateral sclerosis treated with non-invasive ventilation and riluzole. *Medicina (B Aires).* 2007;67:326-30.
12. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V, the ALS/Riluzole Study Group. Controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med.* 1994;330:585-91.
13. Cudkovic ME, Shefner JM, Schoenfeld DA, Brown Jr RH, Johnson H, Northeast ALS Consortium, et al. A randomized, placebo-controlled trial of topiramate in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* 2003;61:456-64.
14. Ryberg H, Askmark H, Persson LI. A double-blind randomized clinical trial in amyotrophic lateral sclerosis using lamotrigine: Effects on CSF glutamate, aspartate, branched-chain amino acid levels and clinical parameters. *Acta Neurol Scand.* 2003;108:1-8.
15. Cudkovic ME. Clinical trial ceftriaxone in subjects with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Stopped by the NINDS in August 8th, 2012.
16. McDermott M, Rowland LP. ALS defeats gabapentin. *Neurology.* 2001;56:826-7.
17. de Carvalho M, Pinto S, Costa J, Evangelista T, Ohana B, Pinto A. A randomized, placebo-controlled trial of memantine for functional disability in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler.* 2010;11:456-60.
18. UKMND-LiCALS Study Group. Lithium in patients with amyotrophic lateral sclerosis (LiCALS): A phase 3 multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2013;12:339-45.
19. EMPOWER. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center study of the safety and efficacy of dexamipexole in subjects with amyotrophic. Suspended 2012.
20. Smith RA, Miller TM, Yamanaka K, Monia BP, Condon TP, Cleveland DW, et al. Antisense oligo-nucleotide therapy for neurodegenerative disease. *J Clin Invest.* 2006;116:2290-6.
21. Kalmar B, Novoselov S, Gray A, Cheetham ME, Margulis B, Greensmith L. Late stage treatment with arimocloamol delays disease progression and prevents protein aggregation in the SOD1 mouse model of ALS. *J Neurochem.* 2008;107:339-50.
22. Glass JD, Boulis NM, Johe K, Rutkove SB, Federici T, Feldman EL, et al. Lumbar intraspinal injection of neural stem cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis: Results of a phase I trial in 12 patients. *Stem Cells.* 2012;30:1144-51.
23. Calvin Li S, Yin HZ, Loudon WG, Weiss JH. Cultivating stem cells for treating amyotrophic lateral sclerosis. *World J Stem Cells.* 2012;4:117-9.
24. Meamar R, Nasr-Esfahani MH, Mousavi SA, Basiri K. Stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Neurosci.* 2013;20:1659-63.
25. Soler B, von Bernhardt R. Trasplante de células troncales: mecanismos de acción para sus usos potenciales en neurología. *Rev Chil Neuro-psiquiatr.* 2011;49.
26. Soler B, Fadic R, von Bernhardt R. Stem cells therapy in amyotrophic lateral sclerosis treatment. A critical view. *Rev Neurol.* 2011;52:426-34.
27. Hodgen A, Greenfield D, Nugus P, Kiernan MC. Engaging in patient decision-making in multidisciplinary care for amyotrophic lateral sclerosis: the views of health professionals. *Patient Prefer Adherence.* 2012;6:691-701.
28. Talmi YP, Finkelstein Y, Zohar Y. Reduction of salivary flow with transdermal scopolamine: A four-year experience. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;103:615-8.
29. Tysnes OB. Treatment of sialorrhea in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl.* 2008;188:77-81.
30. Vashishta R, Nguyen SA, White DR, Gillespie MB. Botulinum toxin for the treatment of sialorrhea: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148:191-6.
31. Winterholler MGM, Erbguth FJ. Botulinum toxin for the treatment of sialorrhoea in ALS: Serious side effects of a transductal approach. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70:406-25.
32. Harriman M, Morrison M, Hay J, Revonta M, Eisen A, Lentle B. Use of radiotherapy for control of sialorrhea in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Otolaryngol.* 2001;30:242-5.
33. Piro EP, Brooks BR, Cummings J, Schiffer R, Thisted RA, Wynn D, et al. Dextromethorphan plus ultra low-dose quinidine reduces pseudobulbar affect. *Ann Neurol.* 2010;68:693-702.
34. Baldinger R, Katzberg HD, Weber M. Treatment for cramps in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:CD004157.
35. Suheda O, Koncuy S. Botulinum toxin in poststroke spasticity. *Clin Med Res.* 2007;5:132-8.
36. Gruis KL, Lechtzin N. Respiratory therapies for amyotrophic lateral sclerosis: A primer. *Muscle Nerve.* 2012;46:313-31.
37. Mahajan KR, Bach JR, Saporito L, Perez N. Diaphragm pacing and noninvasive respiratory management of amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Muscle Nerve.* 2012;46:851-5.
38. Scherer K, Bedlack RS. Diaphragm pacing in amyotrophic lateral sclerosis: A literature review. *Muscle Nerve.* 2012;46:1-8.
39. Körner S, Hendricks M., Kollwe K, Zapf A, Dengler R, Petri S, et al. Weight loss, dysphagia and supplement intake in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS): impact on quality of life and therapeutic options. *BMC Neurology.* 2013;13:84.
40. Rodríguez GE, Waisman MI, Duek V, Sica RE. Evaluación fonodeglutoria en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. *Prensa Méd Argent.* 2005;92:236-48.
41. Rodríguez GE, Martín LO, Califano I, Sica RE. Evaluación del estado nutricional en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica. Comparación del valor de diferentes parámetros antropométricos. *Prensa Méd Argent.* 2005;92:71-9.