

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS DE LA CAPACIDAD VITAL FORZADA COMO INDICADOR DE
INICIO DE VENTILACIÓN NO INVASIVA EN ENFERMOS CON ESCLEROSIS
LATERAL AMIOTRÓFICA**

Doctorando:

Daniel Martínez González

Directores:

Dr. Jesús Sancho Chinesta

Dr. Julio Marín Pardo

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Jesús Sancho, por su afecto e inagotable vitalidad, optimismo y fortaleza que me sirvieron de guía en los momentos más difíciles de la investigación y de la asistencia clínica.

Al Profesor Julio Marín, por sus extraordinarios consejos tanto en lo personal como en lo profesional y por despertar mi interés por la investigación.

Al Profesor Emilio Servera, porque supo transmitirme la verdadera importancia de la investigación clínica en beneficio de los enfermos y su constante apoyo en la consecución de los objetivos que me propuse.

Al Doctor Diego Pérez, por su calidad humana y porque me enseñó la trascendencia de la sistemática de estudio de los pacientes en la asistencia clínica.

A todos los miembros del Servicio de Neumología del Hospital Clínico Universitario de Valencia, por su calidad profesional, confianza, respeto y amistad.

A los Profesores Elena Ibáñez y Julio Seoane, porque han sabido ampliar mi visión crítica de los problemas y hacerme más humano.

A las Profesoras Carmen y Maribel Leal, por velar y cuidar lo que más quiero.

A los Profesores Rafael Sales y Adolfo Benages, por su interés y ánimo en la consecución de este trabajo, y porque consiguieron enseñarme a discriminar lo superfluo para saber disfrutar de lo esencial del día a día.

Al Dr. José Luis Calpe que día tras día me recordó que debía culminar el presente trabajo.

A los compañeros del Hospital Marina Baixa, porque me acogieron y ayudaron en todo momento en mi nueva etapa profesional.

A mis padres, que me concedieron la vida y lo que soy, por ser ejemplo de lucha y honradez y enseñarme que lo importante es no olvidar que debemos hacer el bien.

A mi hermano Pablo, que siempre fue capaz de alegrar los momentos más tristes de mi vida.

A mi nueva familia, porque desde el principio me arropó y concedió formar parte de ella.

A todos los amigos y familiares que he incorporado en mi vida y con los que he compartido alegrías y frustraciones.

A Teresina y Sofía, porque son la ilusión de mi vida.

A Teresa, por todo el tiempo que le he robado, porque me enseñó a tener paciencia y templanza en los momentos oscuros y por el amor que de forma incondicional me ha regalado.

A todos aquellos que buscan a diario, con su esfuerzo y trabajo, el bien para todos

JULIO MARÍN PARDO Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia y JESÚS SANCHO CHINESTA, Doctor en Medicina por la Universidad de Valencia

Certifican:

que Daniel Martínez González, Licenciado en Medicina, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo de Tesis Doctoral “Análisis de la capacidad vital forzada como indicador de inicio de ventilación no invasiva en enfermos con esclerosis lateral amiotrófica” y reúne, según nuestro criterio, las condiciones para presentarlo y ser defendido ante el tribunal correspondiente para optar al grado de Doctor.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCIÓN	1
Mantenimiento de la capacidad ventilatoria. Importancia clínica	4
Afectación de la musculatura bulbar	7
Efectividad de la tos	8
Papel de la ventilación no invasiva y criterios de inicio de la misma	8
Inicio precoz de la ventilación no invasiva, supervivencia y tolerancia	14
II. HIPÓTESIS	17
III. OBJETIVOS	21
IV. MATERIAL Y MÉTODO	25
4.1- Cálculo del tamaño muestral	27
4.2- Diseño	29
4.3- Criterios de inclusión	29
4.4- Criterios de exclusión	29
4.5- Variables analizadas	30
4.5.1- Datos demográficos	30
4.5.2- Datos neurológicos	30
4.5.3- Datos de función pulmonar	31
4.5.4- Intercambio gaseoso, estudio ventilatorio nocturno y presencia de síntomas de hipoventilación	33
4.5.5- Variables resultado	35
4.6. Análisis estadístico	35

V. RESULTADOS	37
5.1- Descripción general de la muestra	39
5.2- Estudio del efecto de la VNI	39
5.3- Efecto de la VNI en la supervivencia	40
5.4- Estudio de la influencia de la indicación de la VNI precoz	42
5.5- Estudio de tolerancia	43
VI. DISCUSIÓN	45
VII. CONCLUSIONES	57
VIII. ANEXOS	61
IX. REFERENCIAS	107

ABREVIATURAS

ACCP: American College of Chest Physicians

ALSFRS-R: escala revisada de valoración funcional de la esclerosis lateral amiotrófica

CRF: capacidad residual funcional

ELA: esclerosis lateral amiotrófica

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EKG: electrocardiograma

EMG: electromiograma

FC: frecuencia cardíaca

FEV₁: volumen espiratorio forzado durante el primer segundo

%FEV₁: valor predicho del FEV₁

FVC: capacidad vital forzada

%FVC: valor predicho de la FVC

FR: frecuencia respiratoria

IMC: índice de masa corporal

MIC: máxima capacidad de insuflación

NBS: *subscore* bulbar de la escala de Norris

NMI: motoneurona inferior

NMS: motoneurona superior

PCF: flujo pico de tos

PCF_{MIC}: PCF asistido manualmente

PCF_{MI-E}: PCF asistido mecánicamente

VNI: ventilación mecánica no invasiva

PEmax: presión espiratoria máxima

%PEmax: valor predicho de la PEmax

PImax: presión inspiratoria máxima

%PImax: valor predicho de la PImax

TLC: capacidad pulmonar total

HCUV: Hospital Clínico Universitario de Valencia

VC: capacidad vital

Vt: volumen corriente

VR: volumen residual

I. INTRODUCCIÓN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa de causa desconocida cuyas características clínico-patológicas tal y como se conocen actualmente fueron acuñadas por primera vez por Jean-Martin Charcot en 1874 (1).

La ELA se caracteriza por la degeneración gradual de las motoneuronas que conduce a una debilidad muscular progresiva que afecta a la musculatura respiratoria (2).

En el 80% de los casos, la aparición de la ELA es espontánea y, como se ha indicado anteriormente, de causa desconocida, y sólo un 5-10% tiene carácter familiar. En un 15-20% de las formas familiares es posible encontrar una mutación en el gen que codifica la enzima superóxido dismutasa SOD-1 localizado en el cromosoma 21 (3). El patrón de transmisión es fundamentalmente autosómico dominante, aunque también existen formas con patrón autosómico recesivo (4-6).

La incidencia de la ELA oscila entre 1-2 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año (7-9). La edad media de inicio en España es a los 60,5 años en las formas no familiares y unos 10 años antes en las formas familiares (10); es causa de una mortalidad ajustada por edad de 1,5 muertes por cada 100.000 habitante y año (11). Su prevalencia ronda los 3,5-6 casos por cada 100.000 habitantes (7, 8, 10). La ELA no familiar afecta a 1,7 hombres por cada mujer, sin embargo a partir de los 70 años afecta por igual a hombres y mujeres (12).

Los problemas derivados de la afectación de los músculos respiratorios (inspiratorios, espiratorios y de la vía aérea superior), constituyen la principal causa de morbimortalidad y condicionan en gran parte el pronóstico de la enfermedad (13-15). Esta disfunción de los músculos respiratorios interfiere sobre tres puntos diana: capacidad de mantener una ventilación alveolar efectiva, capacidad de generar un esfuerzo tusígeno efectivo y capacidad de la vía aérea superior para proteger a la vía

aérea inferior durante la deglución (15-18). La supervivencia de la ELA, una vez diagnosticada es del 50% a los 3 años, el 25% a los 5 años y el 10% a los 10 años (7).

Las ayudas a los músculos respiratorios, entendidas como aquellas técnicas que aplican de forma manual o mecánica fuerzas sobre el tórax y/o abdomen o generan cambios de presión en la vía aérea con el objetivo de asistir o sustituir la función de los músculos respiratorios, han mostrado su utilidad en prolongar la supervivencia, (19-24) aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida (24-28) y evitar hospitalizaciones (29) en los pacientes con ELA. Estas técnicas están constituidas por la ventilación mecánica no invasiva (VNI), orientada a mantener una ventilación alveolar adecuada, y las técnicas de tos asistida, tanto manual como mecánicamente, encaminadas a conseguir un manejo efectivo de las secreciones respiratorias (21).

Mantenimiento de la capacidad Ventilatoria. Importancia clínica

En la historia natural de la ELA, la debilidad progresiva de la musculatura respiratoria conduce a una insuficiencia ventilatoria. Ésta suele producirse en estadios avanzados de la enfermedad, aunque en fases más precoces ya es posible objetivar una hipoventilación alveolar nocturna.

La hipoventilación se produce inicialmente durante la fase REM del sueño. En individuos normales durante esta fase se produce una disminución general del tono de la musculatura esquelética, de forma que el diafragma resulta el único responsable del mantenimiento de la ventilación alveolar adecuada (30). En los pacientes con ELA, durante esta fase del sueño, el diafragma, debilitado por la naturaleza del proceso neuromuscular, y sin la asistencia de la musculatura accesoria respiratoria característica de la fase REM, es incapaz de mantener por sí solo la ventilación, lo que ocasiona caída de la SpO₂ y aumento de la PaCO₂ durante este período de la noche (31). En algunos

pacientes se ha descrito como mecanismo de compensación la reducción o incluso la supresión de la fase REM (32). Durante estos episodios que acontecen durante la fase REM la aparición de *arousals* limita la caída de la SpO₂ y el aumento del CO₂ al cambiar la fase de sueño. Este mecanismo, teóricamente protector frente a la hipoventilación, altera la arquitectura del sueño con una reducción del tiempo total de sueño y una disminución en la eficiencia del sueño que se manifiesta como sensación de sueño no reparador, cefalea matutina, somnolencia diurna o alteraciones cognitivas (33). Además, produce una disminución de la sensibilidad de los quimiorreceptores(34) que se potencia por el aumento del HCO₃ que induce la hipercapnia nocturna.(35) Esta alteración de la arquitectura del sueño y la respuesta de los quimiorreceptores genera una disminución del estímulo respiratorio que exacerba la hipoventilación iniciada por la debilidad muscular ocasionada por la ELA (36, 37).

Estas alteraciones que se producen durante la fase REM del sueño están incluso presentes sin que se produzca un deterioro del intercambio gaseoso diurno (14, 38), aunque se ha descrito una relación débil entre la SpO₂ nocturna y capacidad vital (VC) (35, 39, 40), caída de la VC en decúbito supino (35, 41), volumen espiratorio forzado durante el primer segundo (FEV₁) (42) y presión espiratoria máxima (PE_{max}) (43).

Conforme la enfermedad progresa y la debilidad de la musculatura respiratoria se acentúa, las alteraciones de la ventilación se extienden también a la fase no REM (38, 44-46) y finalmente la debilidad de la musculatura respiratoria es incapaz de mantener una ventilación adecuada en vigilia (32, 47).

A nivel funcional respiratorio, la debilidad de la musculatura respiratoria se traduce en una reducción de la capacidad vital forzada (FVC), capacidad pulmonar total (CPT) (48-50), de la ventilación voluntaria máxima y las presiones inspiratorias y espiratorias máximas (PI_{max}, PE_{max}) (44).

En la gasometría arterial la característica es el aumento de los niveles de bicarbonato e hipercloremia (51). Este fenómeno se explica por la debilidad de la musculatura inspiratoria que conduce a una situación de hipoventilación alveolar y acidosis respiratoria. En la acidosis respiratoria crónica, la secreción tubular renal de hidrogeniones está aumentada, y aunque el bicarbonato plasmático se encuentra incrementado, también se produce una reabsorción de bicarbonato que da lugar a un incremento global plasmático del mismo (52). Por este motivo el nivel de bicarbonato y cloro venosos se consideran indicadores metabólicos del grado de compensación de la acidosis respiratoria (53). El gradiente alvéolo-arterial de oxígeno suele ser normal si no existe patología pulmonar previa (54). Sin embargo la hipercapnia sintomática es un fenómeno tardío en la evolución de la enfermedad (14, 35, 38, 49).

Czaplinski et al. identificaron en una amplia cohorte de pacientes con ELA, la FVC en el momento diagnóstico, como factor pronóstico más importante tanto de supervivencia como de progresión de la enfermedad. Los pacientes del estudio con un valor de la FVC por encima del 75% de su valor teórico presentaban una mayor supervivencia y una progresión de la enfermedad más lenta (55). En el estudio de Gay et al. la FVC demostró ser útil como predictora de supervivencia con una gran especificidad, sin embargo la determinación de la P_{Imax} resultó ser la prueba más sensible. Además la FVC y la P_{Imax} resultaron ser más útiles como predictoras de supervivencia que la determinación de la saturación de oxígeno nocturna (44).

La presencia de síntomas como disnea, ortopnea, somnolencia excesiva diurna y mal descanso nocturno pueden predecir las alteraciones ventilatorias y las desaturaciones nocturnas (44). No obstante, los síntomas sugestivos de hipoventilación alveolar pueden no estar presentes en pacientes con pruebas funcionales respiratorias sugestivas de afectación muscular diafragmática (56).

La hipoventilación alveolar nocturna mantenida y las alteraciones en el patrón ventilatorio condicionarán, conforme se debilitan los músculos, un cambio en la mecánica del sistema respiratorio. Se produce una disminución de la distensibilidad pulmonar y de la caja torácica con un aumento de la carga de trabajo que puede manifestarse por taquipnea y uso de musculatura accesoria con aparición de respiración paradójica. En esta situación el riesgo de fatiga muscular es muy grande y puede producirse hipoventilación alveolar diurna.

En el curso natural de la ELA pueden sobrevenir episodios respiratorios agudos. Éstos habitualmente suceden en una fase tardía de la enfermedad y se desencadenan principalmente por infecciones del tracto respiratorio superior (18). Durante las infecciones respiratorias se produce una disminución más acusada de la fuerza muscular, un aumento de la resistencia de la vía aérea, mayor deterioro de la distensibilidad toracopulmonar y retención de las secreciones respiratorias con posibilidad de sobreinfección de las mismas. Todo ello se traduce una alteración de la ventilación/perfusión con hipoxemia severa y un desequilibrio entre fuerza muscular respiratoria y la carga ventilatoria que conducirá a una situación de fracaso respiratorio. En este contexto los pacientes pueden verse sometidos a una intubación traqueal de emergencia y ventilación mecánica (57-59).

Afectación de la musculatura Bulbar.

La afectación de la musculatura de inervación bulbar se produce por la degeneración de la vía corticobulbar y del tronco cerebral. Aproximadamente un 25% de los enfermos con ELA presentan un inicio de predominio bulbar (60), y un 80% acaba desarrollándola a lo largo de su evolución (12, 61).

La afectación bulbar en la ELA, además de interferir con los procesos de masticación, deglución, fonación y capacidad tusígena, es responsable, cuando es severa, del fracaso de los procedimientos no invasivos encaminados al abordaje de los problemas respiratorios (28, 62-65).

Efectividad de la tos

En aquellas situaciones en que la cuantía y purulencia de las secreciones respiratorias supera la capacidad del aclaramiento mucociliar, el esfuerzo tusígeno es capital para expulsar dichas secreciones. La efectividad de la maniobra de la tos depende de los flujos máximos de aire generados durante la fase expulsiva de la tos –Flujos pico de tos (PCF)- (66) de forma que valores por debajo de 2.67 L/s están relacionados con dificultad en la decanulación por mal manejo de secreciones respiratorias (67). En la ELA la debilidad de la musculatura respiratoria puede afectar la efectividad de dicha maniobra dando lugar a que un simple proceso infeccioso respiratorio se transforme en un fracaso respiratorio con necesidad de maniobras invasivas para mantener la vida del paciente (68). Valores de PCF medidos en situación de estabilidad por debajo de 4.5 L/s implican un riesgo elevado de que el esfuerzo tusígeno se vuelva inefectivo durante los episodios agudos desencadenados por infecciones (68). Las técnicas de tos asistida han mostrado su utilidad en estos casos con un manejo adecuado de las secreciones (65).

Papel de la Ventilación no invasiva y criterios de inicio de la misma

La ventilación mecánica puede definirse como el cambio cíclico de volumen alveolar que se genera como consecuencia de un gradiente de presión producido por la acción de un dispositivo mecánico (69). Según la vía de abordaje la ventilación mecánica se

clasifica en invasiva (tubo endotraqueal, traqueostomía) y no invasiva cuando el soporte ventilatorio es aplicado sin invadir la vía aérea (70, 71).

El objetivo de la VNI es mantener un intercambio gaseoso adecuado mejorando la ventilación alveolar cuando no es posible con la ventilación fisiológica espontánea. Para conseguir este objetivo es necesario el uso de un dispositivo externo capaz de generar presiones capaces de modificar los gradientes fisiológicos responsables del flujo aéreo entre alvéolo y boca. Este soporte ventilatorio se puede llevar a cabo mediante la aplicación de una presión subatmosférica en la superficie externa del tórax, en cuyo caso se denominaría ventilación con presión negativa intermitente, o bien mediante la aplicación de una presión supraatmosférica en el extremo proximal de la vía aérea, que correspondería a la ventilación con presión positiva intermitente.

La descripción más temprana de un dispositivo mecánico para la VNI mediante presión negativa fue realizada por John Dalziel en 1838. Sin embargo su uso disminuyó notablemente debido a problemas como falta de portabilidad, discomfort, restricción de los movimientos del paciente, dificultades de ajuste y favorecer las apneas obstructivas durante su uso (72).

En la VNI con presión positiva intermitente el aumento de presión en la vía aérea, genera un gradiente de presión entre la vía aérea superior y el alvéolo. Esta situación se traduce en la génesis de un flujo de aire hacia el mismo que determina el ciclo inspiratorio. Cuando éste finaliza, bien por el cese del esfuerzo inspiratorio del paciente, o bien por la consecución de los límites de presión, volumen, flujo o tiempo preestablecidos en el ventilador, se inicia la espiración de forma pasiva gracias a las propiedades elásticas del aparato respiratorio. Al finalizar la espiración la presión alveolar se iguala a la presión atmosférica. Posteriormente y según la presión, flujo, tiempo o volumen se iniciará un nuevo ciclo inspiratorio.

Es importante destacar que en la ventilación con presión positiva intermitente existe una inversión del signo fisiológico de presión intratorácica a lo largo del ciclo respiratorio. Durante la inspiración la presión intratorácica es positiva, a diferencia de la ventilación fisiológica espontánea o la ventilación con presión negativa en la que la presión intratorácica es negativa. Este hecho condiciona una serie de cambios en la dinámica ventilatoria y cardiocirculatoria así como cambios en las relaciones existentes entre flujo, presión y volumen existentes durante el ciclo respiratorio.

Para conseguir un adecuado acceso a la vía aérea durante la VNI es fundamental que la parte del circuito en contacto con la cara del paciente, denominada interface, se adapte al enfermo de la forma más confortable minimizando las fugas. Para la VNI diurna la interface recomendada es la pieza bucal (piezas bucales anguladas), o la nasal (olivas nasales o máscaras nasales). Si la debilidad de la musculatura peribucal impide una ventilación efectiva, la alternativa es la pieza bucal con boquilla sellada (*lipseal*), o la vía nasal, si las fugas aéreas por la boca no interfieren con la efectividad de la VNI.

La VNI en ELA fue descrita por Alba et al. en 1976 (73) y su uso se extendió durante los años posteriores de forma que ha mostrado ser la actuación terapéutica, junto con las ayudas a la tos, capaz de prolongar la supervivencia de los pacientes con ELA.

Existen tres mecanismos que explicarían la eficacia de la VNI:

1. Proporcionar reposo de la musculatura respiratoria que disminuye la fatiga muscular (74).
2. Restablecimiento de la sensibilidad al CO₂ del controlador ventilatorio central y mejoría de la sensibilidad de los quimiorreceptores centrales y periféricos (36) que permite una mejoría gasométrica diurna (36, 75-77). Este restablecimiento se consigue gracias a la mejoría de la arquitectura del sueño (76) mediante la corrección de los episodios de hipoventilación, desaturación nocturna y apneas

obstructivas (78) con la consiguiente disminución de los despertares nocturnos (*arousals*).

3. Cambios en la mecánica pulmonar. Aumento del volumen y distensibilidad pulmonar con reducción del espacio muerto gracias al reclutamiento de zonas de atelectasia pulmonar asociadas a hipoventilación (79).

En este contexto, el problema fundamental que se plantea es cuándo iniciar la VNI, de forma que no existe consenso claro en cuanto al momento y el criterio de inicio de la VNI en pacientes con ELA. Actualmente se usan varios indicadores para el inicio de la VNI: en el caso de la FVC, su determinación tiene implicaciones pronósticas (80). Por otro lado su determinación secuencial resulta útil para monitorizar la progresión de enfermedad de forma que la velocidad en la caída de la FVC a lo largo de la historia natural de la ELA es un factor pronóstico relevante (80, 81). Las normativas actuales recomiendan plantear la VNI cuando el valor de FVC es inferior al 50% del valor teórico, entre otros criterios (23, 79). Sin embargo, este parámetro ha sido cuestionado ya que estudios previos han demostrado que incluso con dicho valor de FVC puede existir hipoventilación (38). Por este motivo Lechtzin et al. propusieron la determinación de la FVC en decúbito supino y demostraron que un punto de corte de $FVC < 75\%$ del valor teórico ofrecía una elevada sensibilidad y especificidad para detectar afectación diafragmática (50). Por otro lado otros autores han señalado la utilidad del valor de la diferencia entre la FVC en decúbito supino y sedestación. Fromageot et al. determinaron que un descenso de la FVC en decúbito superior al 25% del valor en sedestación indica debilidad diafragmática significativa y posible hipoxemia nocturna (82). Valores de FVC en sedestación inferiores al 55% del valor predicho pueden predecir hipercapnia y cuando son inferiores a 30 ml/Kg el deterioro se considera grave. El valor de la FVC, sin embargo no tiene suficiente sensibilidad como

para ser usado como predictor de fallo respiratorio en pacientes con afectación bulbar grave (38).

Otra determinación recomendada por las normativas para establecer la indicación de VNI es la presión inspiratoria máxima medida en boca (PI_{max}) (23, 79). Jackson et al. determinaron que este parámetro presentaba una mayor sensibilidad que la FVC para identificar precozmente la insuficiencia ventilatoria puesto que el 65% de los pacientes del estudio presentaron valores de PI_{max} inferiores a -60 cm H₂O con cifras de FVC% > 70% (83). Por otra parte la PI_{max} se ha usado como indicador de alteraciones precoces nocturnas, de manera que valores inferiores a -60 cm H₂O ofrecen una gran sensibilidad, pero una baja especificidad para identificar desaturaciones nocturnas de oxihemoglobina (44).

En cuanto a las alteraciones del intercambio gaseoso cabe destacar la importancia en la detección precoz de la hipoventilación. La alteración muscular incipiente puede ser más acusada durante el sueño, concretamente en la fase REM, con hipoxemia nocturna en ausencia de alteraciones diurnas (84). La debilidad diafragmática se ha asociado a disminución de la fase REM con desaturaciones periódicas debidas a hipoventilación y menor supervivencia (32, 85). Sin embargo en pacientes con función diafragmática conservada, la hipoventilación puede estar presente tanto en fase REM como no REM (86). En este último grupo se ha especulado una probable etiología central con disminución del impulso respiratorio o bien a fatiga muscular (85).

Todavía no se ha definido el nivel de hipoxemia durante el sueño con relevancia clínica. Por tanto también existen controversias en cuanto el nivel de hipoxemia nocturna que debe recibir tratamiento. En estudios previos en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se ha demostrado que una saturación de oxihemoglobina igual o inferior al 88% durante, al menos, 5 minutos durante el tiempo total de sueño

ofrece una buena correlación con el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar (87-89). Además la oxigenoterapia nocturna demostró un aumento de supervivencia (90, 91) y una disminución del ratio de progresión de la hipertensión pulmonar (92). Posteriormente este criterio se ha utilizado como indicación de inicio de la VNI en enfermos neuromusculares (79), aunque la extrapolación del mismo de la EPOC a la ELA no está apoyada por ningún estudio y se ha realizado de forma arbitraria.

Por otro lado la oximetría nocturna se correlaciona con la supervivencia en la ELA y además resulta útil como criterio de inicio de la VNI (93, 94). Pinto et al. concluyeron que el inicio precoz de la VNI en los pacientes en los que se detectaron alteraciones nocturnas tempranas, mejoraba la supervivencia respecto a los pacientes en los que se iniciaba la VNI cuando ya existían alteraciones diurnas (94). Las desaturaciones nocturnas $< 90\%$ durante un minuto son indicadores de hipoventilación nocturna más sensibles que la FVC o PImax (83). Por otra parte la FVC no ha demostrado ofrecer una buena correlación con los síntomas de hipoventilación nocturna y desaturación de oxihemoglobina (83, 93).

Por último, es importante destacar el papel de la hipercapnia como criterio de inicio de la VNI. Valores de $\text{PaCO}_2 \geq 45$ mmHg junto con la presencia de síntomas de hipoventilación, se han usado como indicación de inicio de VNI en la ELA (79). Polkey et al. demostraron que los valores de PaCO_2 se relacionaban con la fuerza de la musculatura inspiratoria y que los pacientes con síntomas de hipoventilación presentaban cifras más elevadas de PaCO_2 y más bajas de pH (95). En los pacientes afectados de ELA la hipercapnia suele ser una manifestación tardía de la afectación de la musculatura respiratoria, de manera que las alteraciones en la PaCO_2 se producen cuando los músculos involucrados en la respiración se encuentran muy afectados (96). Sin embargo estudios prospectivos de corta duración encaminados a identificar los

factores predictivos de hipercapnia, no han conseguido establecer relaciones entre la misma y las medidas de función pulmonar no invasivas (38, 81). Tampoco existen estudios en los que se haya conseguido establecer relación entre los niveles de PaCO₂ y supervivencia (97).

Inicio Precoz de la VNI, supervivencia y tolerancia

Existen datos que sugieren que la VNI puede enlentecer el progresivo descenso de la FVC (22) y mejorar la distensibilidad pulmonar (98). Este hecho ha planteado el posible beneficio del inicio precoz de la VNI. Los pacientes con ELA que reciben VNI y la toleran tienen una mayor supervivencia que aquellos que no la toleran (22, 25, 28, 99-102), sin embargo poco se conoce sobre los factores predictivos de tolerancia a la VNI en estos enfermos.

La evaluación del impacto del inicio precoz de la VNI en la supervivencia y calidad de vida, así como la determinación de los factores que afectan a la tolerancia y cumplimentación de la VNI son puntos de investigación de especial interés actual en el manejo respiratorio de los pacientes con ELA.

El estudio retrospectivo reciente de Lechtzin et al. (103) mostró un aumento de la supervivencia de los pacientes con ELA cuando la VNI se instaura de forma precoz utilizando como punto de corte un valor de la FVC claramente superior al 50% del valor teórico, que hasta el momento es el criterio clásico de inicio de la VNI (57, 58, 62). Carratú et al. (99), también en un estudio retrospectivo de sólo un año de seguimiento, mostraron que el inicio precoz de la VNI en pacientes con ELA y FVC > 75%, prolongaba la supervivencia si se comparaba con aquellos pacientes con FVC > 75% en los que no se instauraba la VNI. Gruis et al. (101), mediante un modelo teórico establecieron que el inicio precoz de la VNI en los pacientes con ELA aumentaría la

calidad de vida relacionada con la salud (HRQL). Por último, Bourke et al. determinaron que la presencia de sintomatología es particularmente importante en la ELA a la hora de iniciar la VNI. El inicio precoz de la VNI en presencia de ortopnea con presencia de sintomatología relacionada con el sueño y $PI_{max} < 60\%$, incluso antes de desarrollar hipercapnia diurna, resultó ser mejor predictor de beneficio de la VNI que la desaturación nocturna. Este criterio además se asoció con una mejoría de la sintomatología y de la calidad de vida (30). Los resultados de Bourke et al. coinciden con los recientes hallazgos de Leonardis et al, en los que se destaca la relevancia de la presencia de sintomatología de hipoventilación como factor de mal pronóstico en la supervivencia y como criterio de inicio de la VNI (104). Sin embargo el inicio precoz de la VNI en aquellos pacientes asintomáticos no estaría exento de un riesgo aumentado de mala tolerancia al no objetivar a corto plazo una mejoría subjetiva de su estado clínico (22, 27).

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La ventilación no invasiva precoz, iniciada cuando la capacidad vital forzada presenta un valor por encima del 50% de su valor teórico, es capaz de prolongar la supervivencia de los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica.

III. OBJETIVOS

III. OBJETIVOS

El objetivo principal del presente estudio estriba en determinar la utilidad del inicio precoz de la VNI para prolongar la supervivencia de los enfermos con ELA.

Como objetivos secundarios se plantea:

- 1- Valorar el peso de los diferentes indicadores propuestos de inicio de la VNI en pacientes con ELA que aceptan la VNI.
- 2- Determinar qué factores están relacionados con la tolerancia a la VNI en pacientes con ELA que aceptan la VNI.
- 3- Establecer cuáles son las causas de necesidad de traqueostomía y *exitus* en pacientes con ELA que aceptan la VNI.
- 4- Determinar la utilidad de la VNI para los pacientes con ELA de inicio bulbar que aceptan la VNI.
- 5- Determinar los factores relacionados con la supervivencia de los pacientes con ELA que aceptan la VNI.

IV. MATERIAL Y MÉTODO

IV. MATERIAL Y MÉTODO

4.1- Cálculo del tamaño muestral

Para calcular el tamaño muestral necesario para obtener conclusiones estadísticamente significativas es necesario conocer:

- 1- La magnitud de la diferencia que consideramos clínicamente relevante según estudios previos.
- 2- Seguridad del estudio o riesgo de cometer un error α .
- 3- Poder estadístico (1- β) o riesgo de cometer un error β .
- 4- Contraste uni o bilateral de hipótesis.

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

Donde:

n = sujetos necesarios en cada una de las muestras.

Z_{α} = Valor Z correspondiente al riesgo deseado. En un contraste de hipótesis bilateral aceptando un riesgo del 0,01 corresponde a un valor de 2,576.

Z_{β} = Valor Z correspondiente al riesgo deseado. En un contraste de hipótesis bilateral con un poder estadístico del 99% corresponde a un valor de 2,326.

S^2 = Varianza de la variable cuantitativa que tiene el grupo control o de referencia.

Según estudios previos la desviación estándar de la supervivencia desde inicio de ELA al aplicar VNI es de 4 meses (24).

d = Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar. Según estudios previos la supervivencia de los pacientes que recibían VNI de forma precoz aumentaba en 11 meses (99, 103). Es por tanto este valor el que se ha considerado como clínicamente relevante en cuanto a la eficacia de la VNI precoz para aumentar la supervivencia de los pacientes con ELA.

Lo que se pretende es utilizar la VNI de forma precoz y se considera que es clínicamente eficaz consiguiendo un aumento de supervivencia de al menos 11 meses respecto al manejo convencional. Gracias a los estudios previos se conoce que la desviación típica de la supervivencia de los pacientes que reciben tratamiento convencional es de 4 meses y se acepta un riesgo del 0,010 y potencia del 99% para detectar diferencias. Sustituyendo los valores en la ecuación anterior se necesitarían 7 pacientes en cada grupo para detectar diferencias estadísticamente significativas.

Ante la previsión de pérdidas en el estudio se realizó el cálculo del tamaño muestral ajustado a las pérdidas.

Tamaño muestral ajustado a las pérdidas = $n (1/1-R)$.

Donde:

R = proporción esperada de pérdidas.

En el presente estudio inicialmente se estimó un porcentaje de pérdidas del 20% por lo que el tamaño muestral necesario en cada grupo sería de 9 pacientes. Con el fin de aumentar la potencia estadística se decidió incluir más pacientes en ambos grupos con un total de 36 pacientes en los que se inició la VNI de forma convencional con una FVC < 50% y 33 pacientes en los que se inició VNI de forma precoz con una FVC \geq 50%.

4.2- DISEÑO

Se planteó un estudio prospectivo, aprobado por el comité ético de investigación clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia (HCUV), donde se ha seguido un protocolo de actuación idéntico en la adquisición y tratamiento de los datos de todos los pacientes.

4.3- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron a los pacientes remitidos a la unidad de cuidados respiratorios del servicio de neumología del HCUV (unidad de referencia del manejo de los problemas respiratorios de pacientes con enfermedades neuromusculares en la Comunidad Valenciana).

Los enfermos incluidos debían estar diagnosticados de ELA definitiva o probable según los criterios revisados de El Escorial para el diagnóstico de ELA (105).

El período de inclusión comprendía 4 años y todos los pacientes debían ser subsidiarios de VNI, según los criterios de la American College of Chest Physicians (ACCP) (79).

4.4- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron aquellos pacientes que presentaron patología bronquial, enfermedad progresiva con una expectativa de supervivencia menor de un año, presencia de demencia fronto-temporal grave asociada a la ELA que pudiera interferir con la tolerancia a la VNI y aquellos que rechazaron participar en el estudio.

4.5- VARIABLES ANALIZADAS

Para la consecución del estudio se recogieron los siguientes datos tomados en el momento de la indicación de VNI:

4.5.1- Datos demográficos

Sexo, edad, índice de masa corporal (IMC).

4.5.2- Datos Neurológicos:

- Tiempo desde inicio de ELA hasta inicio de la VNI en meses
- Forma de inicio de ELA: espinal/bulbar.
- Valoración funcional neurológica: ALSFRS-R y *subscore* bulbar de la escala Norris.

La ALSFRS-R (106) es la escala revisada de valoración funcional de enfermos con ELA. Se ha utilizado una adaptación española del instrumento realizada *ad hoc* en la que se evalúan diferentes áreas puntuando según se indica en el anexo (tabla 3).

El *subscore* bulbar de la escala Norris (107) es la escala usada para cuantificar el grado de afectación bulbar. Se compone de 13 ítems. Se ha utilizado una adaptación española del instrumento realizada *ad hoc* donde 0 es la ausencia de función y 3 la función normal. Los valores de cada ítem se especifican a pie de tabla.

4.5.3- Datos de función pulmonar

Las pruebas funcionales respiratorias se realizaron antes de la indicación de la VNI. Éstas se llevaron a cabo cuando el paciente se encontraba en condiciones de estabilidad. En el caso de afectación severa de la musculatura bulbar se empleó una máscara oronasal para evitar fugas de aire de la boquilla (King Mask, King System, Noblesville, IN).

La espirometría se llevó a cabo mediante un neumotacómetro (MS 2000; C. Schatzman, Madrid, España). La FVC, FEV₁, y FEV₁/FVC se determinaron de acuerdo con las guías de la European Respiratory Society, adoptando sus valores de referencia (108).

Para realizar la espirometría el paciente permaneció en sedestación durante los 15 minutos previos a la prueba. Se colocó una boquilla entre los dientes sujetándose entre los labios y unas pinzas nasales para evitar fugas por la nariz. A continuación se instó al paciente a realizar una maniobra inspiratoria máxima, lenta y progresiva, hasta un punto próximo al de la capacidad pulmonar total (TLC). Posteriormente se realizó una maniobra espiratoria máxima forzada hasta vaciar los pulmones seguida de una maniobra inspiratoria máxima forzada. Este procedimiento se realizó hasta conseguir 3 maniobras satisfactorias.

Las presiones respiratorias estáticas máximas (presión inspiratoria máxima - P_Imax- y la presión espiratoria máxima -P_Emax-) se midieron en la boca con el paciente en sedestación de acuerdo con la técnica de Black y Hyatt (109) (Electrometer 78.905A; Hewlett-Packard, Andover, MA). Antes de realizar la prueba se explicó el procedimiento al paciente, realizándola primero el explorador e insistiendo en la importancia de una correcta ejecución. El paciente efectuó la maniobra a través de una pieza bucal semirrígida que se podía ocluir por el técnico en el instante requerido. El transductor de presión se colocó a la altura de la boca del paciente y se le indicó que

colocara sus manos en las mejillas para evitar la oscilación de las mismas, presionando con los dedos sobre ambos maxilares, comisuras bucales y aletas nasales para evitar cualquier fuga de aire al efectuar la exploración. La determinación de la PEmax se efectuó mediante una inspiración máxima hasta una posición cercana a la TLC para posteriormente realizar una maniobra de valsalva con la oclusión manual de la pieza bucal. En este momento se incentivó al paciente a que efectuara un esfuerzo espiratorio máximo mantenido de 2-3 segundos, sin sobrepasar este tiempo para evitar complicaciones secundarias, como un cuadro vagal o convulsiones.

La PImax se determinó desde la posición de espiración máxima próxima a la del VR, mediante un esfuerzo inspiratorio máximo con glotis abierta frente a la oclusión de la pieza bucal y mantenido durante 2-3 seg. Se consideró el valor máximo de cinco maniobras consideradas correctas que no difieran entre ellas $\pm 5\%$ y se tomaron como referencia los valores de presión estáticas máximas de la población caucasiana mediterránea (110).

El pico flujo de tos (PCF) espontáneo y asistido (manual y mecánicamente) se determinó con una máscara oronasal sellada (King Mask; King System; Noblesville, IN) conectada a un neumotacógrafo (MS 2000; C. Schatzman, Madrid, España). Para la maniobra de medida del PCF no asistido se incentivó al paciente a llevar una maniobra de tos forzada después de una inspiración profunda (65).

En la obtención del PCF asistido manualmente se instó al paciente a realizar una inspiración máxima cercana a capacidad inspiratoria máxima (MIC) con ayuda del resucitador manual (Revivator; Hersill; Madrid, España) con una máscara oronasal sellada (King Mask, King System, Noblesville, IN) y con la glotis cerrada. En el momento de máxima insuflación se incentivó al paciente a la realización de una maniobra de tos forzada a la vez que se aplicaba una compresión toracoabdominal. El

volumen de tos y el PCF asistido manualmente obtenidos se midieron con un neumotacógrafo conectado en serie entre la máscara y el resucitador manual (21, 111, 112).

Para las técnicas de tos asistida mecánicamente se utilizó un dispositivo mecánico (Mechanical Insufflator-Exsufflator. J.H. Emerson Co, Cambridge, MA, USA) (MI-E) a modo de compresor, que a través de una máscara oronasal (King Mask; King System; Noblesville, IN), genera una presión positiva provocando la insuflación de aire en el interior de la vía aérea seguido de forma casi inmediata de una exuflación al aplicar una presión negativa. Se seleccionó una presión de insuflación de +40 cm H₂O y una presión de exuflación de -40 cm H₂O con un ratio insuflación/exuflación de 2/3, con una pausa de 1 segundo en cada ciclo. Se aplicó una compresión toracoabdominal durante la exuflación para incrementar el PCF. El pico flujo de tos asistido mecánicamente generado mediante MI-E (PCF_{MI-E}) se determinó mediante un neumotacógrafo instalado entre la máscara y el circuito MI-E (65). Se consideró en la medición la determinación más alta obtenida de al menos 3 maniobras con una variabilidad inferior al 5%.

4.5.4- Intercambio gaseoso, estudio ventilatorio nocturno y presencia de síntomas de hipoventilación

Se realizó monitorización cardiorrespiratoria nocturna en la que se registró de forma gráfica y analógica la saturación de oxígeno (SpO₂) (SpO₂; Oximax N-560, Nellcor, Tyco Healthcare, Pleasanton, CA), frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), electrocardiograma (EKG) y registro de los movimientos toracoabdominales mediante monitor (MEC-1000. Shenzhen Mindray Biomedical Electronic CO. Shenzhen. China). Se recogieron los valores de Tc90 (porcentaje de tiempo en el que la

saturación de oxígeno permanece por debajo del 90%), SpO₂media y SpO₂mínima. (29, 93, 94). Tras las pulsioximetría nocturna, en el momento de indicación de VNI, se realizó una gasometría arterial al despertar mediante (Radiometer ABL 500, Radiometer, Copenhagen, Denmark) siguiendo el procedimiento recomendado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR (112) y adoptando los valores de referencia de Murray (114).

Se procedió a la adaptación a la VNI con un ventilador volumétrico en modo asistido controlado (PV 501, Breas Medical, Mölndal, Sweden; PV 403, Breas Medical, Mölndal, Sweden; AiroxHome2, Airox, Pau, France; Legendair, Airox, Pau, France). Se utilizaron máscaras en función de la comodidad, efectividad de la VNI y fugas aéreas.

La adaptación a la VNI se supervisó durante el día por un neumólogo que procedía al ajuste de los parámetros ventilatorios y finalizó por la noche tras objetivar una VNI efectiva.

A todos los enfermos se les realizó una gasometría arterial al despertar tras adaptación a la VNI. La correcta VNI nocturna se definió por la ausencia de asincronías paciente-ventilador, Tc90 = 0%, SpO₂ media > 96% y PaCO₂ al despertar < 45 mmHg. En los pacientes que requirieron uso de VNI más allá del descanso nocturno se procedió a la VNI mediante pieza bucal durante el día. La indicación de la VNI más allá del descanso nocturno se estableció por la presencia de cualquiera de los siguientes síntomas o signos a pesar de una correcta VNI nocturna (115):

- Disnea
- Hipercapnia diurna
- Cefalea y somnolencia progresiva a lo largo del día
- SpO₂ < 92% durante el día
- Uso de musculatura accesoria

-Clínica sugestiva de *cor pulmonale*

A aquellos pacientes que presentaban un PCF inferior a 4,25 L/s se les instruyó en las técnicas de tos asistida (68). Cuando la FVC era inferior al 75% del su valor teórico se instruyó a los pacientes a la consecución de la MIC mediante insuflaciones con ambú si su capacidad bulbar lo permitía (116, 117); en caso de afectación bulbar severa o una MIC con un valor inferior a 1500 ml se instruyó al paciente en la realización de insuflaciones diarias mediante dispositivo mecánico de in-exsuflación (Cough-Assist) a fin de mantener la distensibilidad toracopulmonar (65, 111, 116, 118).

4.5.5- Variables resultado

Se registró la supervivencia desde el inicio de ELA y desde el inicio de VNI hasta el momento del exitus o la realización de traqueostomía. Se registraron las causas de muerte y traqueostomía y se clasificaron en respiratorias y no respiratorias.

Se recogieron los signos y síntomas relativos a hipoventilación tras ajuste de VNI.

Se registró la tolerancia a VNI que se definió como uso de más de 4 horas consecutivas durante el descanso nocturno (20, 101, 102).

4.6- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se expresaron mediante media y desviación estándar, mediana y valor mínimo-máximo, y las cualitativas (categóricas y binarias) como porcentajes.

La comparación de frecuencias de las variables discretas se realizó mediante la prueba de Ji cuadrado. Para el estudio de las diferencias de medias de las variables continuas y normales se llevó a cabo mediante la prueba t de Student para muestras independientes.

El estudio de supervivencia se llevó a cabo mediante el análisis de Kaplan Meyer utilizando el Log Rank Test para la comparación de la misma entre diferentes grupos (NIV versus rechazo NIV, FVC \geq 50% versus FVC $<$ 50%, FVC \geq 65% versus FVC $<$ 65%; FVC \geq 75% versus FVC $<$ 75%, Toleran VNI versus no toleran VNI).

El análisis de los factores pronósticos relacionados con la supervivencia desde el inicio de la enfermedad se realizó mediante la regresión de COX univariante y multivariante.

De la misma manera el estudio de los factores pronósticos en el momento de indicar la VNI se realizó mediante la regresión de COX univariante y multivariante.

El estudio de los factores predictivos relacionados con la tolerancia a VNI se realizó mediante la regresión logística univariante y multivariante.

Para el estudio de la correlación bivariada existente entre las variables estudiadas y la presencia de síntomas de hipoventilación con la VNI se usó el coeficiente de Spearman en el caso de las variables categóricas y el coeficiente de Pearson para variables continuas.

Para la elaboración de un modelo predictivo de las variables que influyen en la cumplimentación de la VNI se realizó una regresión lineal múltiple mediante la estrategia de regresión por pasos o “stepwise”. El estudio de los factores predictores de persistencia de síntomas de hipoventilación se llevó a cabo mediante regresión logística univariante y multivariante.

Se tomó como significatividad estadística una $p < 0.05$.

V. RESULTADOS

5.1- DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA

Durante el período del estudio 89 de los pacientes con ELA atendidos en la UCR presentaron indicación para instaurar la VNI, de los cuales 71 aceptaron. Se hallaron diferencias significativas entre los que aceptaron y rechazaron la VNI en IMC, PCF_{MI-E} , PCF_{MIC} y el grado de afectación bulbar medida con la NBS (Tabla 5).

En el estudio nocturno previo a la VNI cabe destacar que los pacientes que la rechazaron obtuvieron unos valores de SpO_2 min, pH y SaO_2 significativamente superiores a los que aceptaron y unos valores de $PaCO_2$ (mmHg) inferiores (Tabla 6).

De los 71 pacientes que aceptaron la VNI, 46 (64%) pacientes presentaron inicio espinal de la enfermedad. En el grupo de inicio espinal que acepta la VNI se encontraron valores significativamente superiores de MIC, PCF, PCF_{MIC} , PCF_{MI-E} y grado de afectación bulbar medida con la NBS, respecto al grupo de inicio bulbar que acepta la VNI (Tabla 7).

5.2- ESTUDIO DEL EFECTO DE LA VNI

De los enfermos incluidos en el estudio que aceptaron la VNI, 67 (94%) iniciaron la misma de forma programada (tabla 8).

Los parámetros ventilatorios con que se adaptó la VNI fueron V_t $790,14 \pm 134,18$ ml y FR $14,38 \pm 1,14$ con un IC del 95%, sin objetivarse diferencias significativas entre los pacientes de inicio espinal y los de inicio bulbar (tabla 9). La máscara que con mayor frecuencia se utilizó fue la oronasal para el descanso nocturno (71,8%); durante el día la vía de acceso para la VNI que más se empleó fue la vía bucal, bien pieza bucal o dispositivo bucal con “labios sellados” (tabla 10).

Efecto de la VNI sobre el intercambio gaseoso

La VNI produjo una mejoría en todas las variables medidas durante el estudio nocturno así como en los parámetros de la gasometría (tabla 11). Este hecho se objetivó tanto en los pacientes con inicio espinal como en los de inicio bulbar (Tabla 12 y 13).

5.3- EFECTO DE LA VNI EN LA SUPERVIVENCIA

En el presente estudio la supervivencia media desde el inicio de la enfermedad de los pacientes que aceptaron la VNI fue de 80,67 meses con IC 95% (62,40- 98,95) y la mediana de supervivencia alcanzada fue de 50,0 meses con IC 95% (34,65 - 65,34). Sin embargo la supervivencia media de los pacientes que la rechazaron fue significativamente menor 31,27 meses con IC 95% (21,84- 40,71), así como la mediana que resultó ser 28,0 meses con IC 95% (19,73- 36,26). ($P = 0,00$) (Figura1).

Efecto de la VNI en la supervivencia: inicio espinal versus bulbar

La supervivencia media desde el inicio de la enfermedad de los pacientes que aceptaron la VNI de inicio espinal fue de 94,78 meses con IC 95% (71,55-118,00) y la mediana 75,00 meses con IC (34,56-115,43) respectivamente. Dato que resultó significativamente superior a los pacientes que aceptaron la VNI de inicio bulbar ($p = 0,00$). En éstos últimos la media de supervivencia fue de 48,19 meses con IC 95% (27,03-69,34) y la mediana 30,00 meses con IC 95% (11,87-48,12) (Figura 2).

La supervivencia media y mediana desde el inicio de VNI también resultó significativamente superior en los pacientes de inicio espinal respecto a los de inicio bulbar con $p = 0,00$. La supervivencia media desde el inicio de la VNI en el grupo espinal fue de 48,87 meses con IC 95% (29,15-68,60) y la mediana 22,00 meses con IC 95% (14,48-29,51). En el grupo bulbar la supervivencia media desde el inicio de la

VNI fue de 14,57 meses con IC de 95% (9,21-19,94) y la mediana de 11,00 meses con un IC 95% (5,06-16,93) (Figura 3).

La supervivencia desde el inicio de la enfermedad de los pacientes tanto de inicio espinal como de inicio bulbar fue superior en aquellos que aceptaron la VNI respecto a los que la rechazaron (Tablas 14 y 15). (Figuras 4 y 5).

Causas de muerte

En los pacientes que aceptaron la VNI, las causas de muerte o necesidad de traqueostomía fueron fundamentalmente respiratorias en 40 casos (87%). Entre las causas respiratorias, la más común fue la VNI inefectiva por progresión de la afectación bulbar en 22 pacientes (55%), seguido del manejo inefectivo de secreciones respiratorias con las ayudas para la tos en 5 casos (12%), rechazo de traqueostomía en 4 (10%), desconexión en 3 (7%), aspiración en 2 (5%) e infecciones respiratorias en 2 (5%).

Respecto a los pacientes que rechazaron la VNI, 18 (90%) fallecieron por causa respiratoria. De las causas respiratorias el 100% fue por rechazo de la traqueostomía.

No se encontraron diferencias significativas respecto a las causas de muerte respiratoria según el inicio espinal o bulbar.

De los 8 pacientes fallecidos por causa no respiratoria en el estudio, 4 (50%) fueron por muerte súbita.

Análisis de los factores pronósticos de supervivencia en pacientes con ELA que aceptan la VNI

Tras realizar regresión de Cox para determinar los factores implicados en la supervivencia de los pacientes con ELA que aceptaron VNI, las variables involucradas

fueron: la forma de inicio (espinal/bulbar), las escalas ALSFRS-R, NBS y la efectividad de la tos asistida mecánicamente PCF_{MIC} (L/s). Dentro de las variables de estudio previas a la VNI se encontraron relacionadas con la supervivencia la PaO_2 (mmHg), la SaO_2 y la presencia de síntomas de hipoventilación antes de iniciar la VNI. En cuanto las variables de estudio tras la VNI, resultaron implicadas en la supervivencia la SpO_2 med_{VNI} (%), la PaO_{2VNI} (mmHg), la tolerancia a la VNI y la persistencia de síntomas de hipoventilación $_{VNI}$ (tabla 16).

Con la regresión de Cox multivariante se observó que la única variable que se asoció a mayor supervivencia en los pacientes que aceptaron la VNI fue la ausencia de síntomas de hipoventilación con VNI (tabla 17).

5.4- ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LA INDICACIÓN DE LA VNI PRECOZ

Para analizar la influencia de la VNI precoz se establecieron 3 puntos de corte para la FVC (50%, 65% y 75%) y se analizó la supervivencia en función del punto de corte tomado. En ninguno de los tres supuestos se demostró un aumento de supervivencia de los pacientes con ELA y VNI iniciando la misma de forma precoz (con valores más altos de FVC) (tablas 18-20). (Figuras 6-8)

Con el objeto de valorar los factores implicados en la supervivencia de los pacientes que aceptaron la VNI en el momento de la indicación de la misma, se realizó una regresión de Cox univariante. Se observó que la forma de inicio (espinal/bulbar), la afectación bulbar (ALSFRS-R, NBS), la PCF_{MIC} (L/s), las variables previas a la VNI (SaO_2 , PaO_2 en mmHg) y la presencia de síntomas de hipoventilación previo a la VNI, tuvieron efecto sobre la supervivencia (tabla 21). Sin embargo tras realizar regresión de Cox multivariante con el fin de eliminar las posibles interacciones entre variables, la única

variable predictiva de supervivencia en el momento de indicar VNI fue la escala ALSFRS-R (tabla 22).

5.5- ESTUDIO DE TOLERANCIA

En cuanto al análisis de tolerancia cabe destacar que los pacientes que toleraron la VNI presentaron mejor puntuación en la escala funcional ALSFRS-R y mayor efectividad de la tos asistida mecánicamente (tabla 23).

El análisis de las variables relativas al estudio nocturno previo al inicio de VNI en tolerantes reveló unos valores de PaCO₂ superiores y unos valores de SaO₂ inferiores respecto a los que no toleraron VNI.

No se encontraron diferencias en cuanto a los síntomas de hipoventilación antes de iniciar VNI entre tolerantes y no tolerantes (tabla 24).

Efecto de la tolerancia a la VNI en la supervivencia en ELA

La media y mediana de supervivencia en los pacientes que toleraron la VNI fue 84,71 meses IC 95% (65,31-104,10) y 53,00 meses IC 95% (39,81-66,18) respectivamente. En los no tolerantes la media de supervivencia desde el inicio de la enfermedad resultó de 30,60 meses IC 95% (20,48-40,72) y la mediana de 37,00 meses IC 95% (6,94-67,05). Globalmente la supervivencia media y mediana desde el inicio de la enfermedad de los dos grupos fue de 80,67 meses IC 95% (62,40-98,95) y 50,00 meses IC 95% (34,65-65,34) respectivamente, sin embargo la supervivencia en tolerantes fue significativamente superior respecto a los no tolerantes. $P = 0,00$ (Figura 9)

Análisis de los factores predictivos de tolerancia a VNI

El análisis mediante regresión logística univariante demostró que los factores implicados en la tolerancia a la VNI fueron PCF_{MI-E} (L/s); $Tc90_{NIV}$ (%); SpO_2med_{NIV} (%) y la presencia de síntomas de hipoventilación a pesar de la VNI (tabla 25).

Sin embargo el análisis multivariante para establecer los factores predictivos de intolerancia a VNI reveló que la única variable que tenía una asociación positiva con la misma fue la persistencia de síntomas de hipoventilación a pesar de VNI (tabla 26).

La persistencia de síntomas de hipoventilación con VNI se correlacionó de forma negativa con NBS y PCF_{MI-E} (L/s) y de forma positiva con pH y $Tc90_{NIV}$ (%) (tabla 27).

Factores predictivos de la persistencia de síntomas de hipoventilación

Los PCF_{MI-E} y una mayor afectación bulbar en el momento de indicar la VNI se relacionaron con la persistencia de síntomas de hipoventilación a pesar de la VNI. De la misma forma en los pacientes con ELA y VNI la mejoría de síntomas de hipoventilación se relacionó con una mayor tolerancia de la VNI (tabla 28). Sin embargo no existe ninguna variable de las anteriormente estudiadas que sea capaz de predecir la persistencia de síntomas de hipoventilación con la VNI (Tabla 29).

VI. DISCUSIÓN

En la ELA la morbimortalidad está condicionada por la alteración neuromuscular que llega a afectar la musculatura respiratoria y determina una disminución de la ventilación alveolar, de la capacidad tusígena y la alteración de los mecanismos de protección durante la deglución. La debilidad muscular progresiva a su vez, condiciona una serie de alteraciones clínicas y fisiopatológicas previas que no siempre siguen un orden cronológico antes de llegar a la situación de insuficiencia ventilatoria (104).

Por tanto, resulta de especial interés dilucidar cuál es el criterio o criterios que mejor se correlacionan con la debilidad muscular y la hipoventilación, ya que actualmente no existe un único test que sirva como predictor de insuficiencia ventilatoria (83) y permita establecer el momento óptimo de inicio de la VNI.

Las diferentes sociedades científicas (23, 53) recomiendan el inicio de la VNI cuando la FVC es inferior al 50% del valor teórico, puesto que una parte considerable de los pacientes ya presentan síntomas de hipoventilación por debajo de dicho límite (38).

La determinación de FVC ha demostrado su utilidad como factor pronóstico en diversos estudios (44, 48). El trabajo de Czaplinsky et al. (80) determinó la utilidad del valor de la FVC, puesto que la supervivencia de los pacientes con $FVC < 75\%$ resultó inferior respecto a los que presentaron $FVC \geq 75\%$. De la misma forma el estudio retrospectivo de Lechtzin et al. (103) también objetivó una supervivencia superior en los pacientes que habían iniciado precozmente la VNI con una $FVC \geq 65\%$.

Sin embargo diversos estudios cuestionan el papel de la FVC como marcador del fallo respiratorio y su valor en el pronóstico de los enfermos con ELA, debido a la existencia de una importante variabilidad interindividual en el ratio de deterioro de la FVC (119). El trabajo de Lo Coco et al (120) sugirió que la progresiva alteración de la función respiratoria podría ser debido a un deterioro súbito de la musculatura respiratoria independientemente del estatus funcional respiratorio. Previamente Jackson et al. (83)

en un estudio prospectivo aleatorizado, determinaron la escasa correlación existente entre los valores de FVC% y la presencia de síntomas respiratorios. Por esta razón la utilidad del valor de la FVC podría estar limitada en un número considerable de casos.

Un aspecto fundamental en la ELA es la importancia de las alteraciones respiratorias durante el sueño. Éstas se pueden identificar en estadios tempranos en la evolución natural de la ELA (84, 121) y se presentan en un gran número de pacientes con valores teóricos de FVC > 50%. Estas alteraciones precoces y los datos de estudios previos que sugieren que el uso de VNI es capaz de enlentecer la caída de la FVC (22) y mejorar la distensibilidad pulmonar (98), han sustentado la hipótesis de que el uso precoz de la VNI podría ser beneficioso en la ELA.

En el presente trabajo la VNI, iniciada cuando la FVC presenta un valor por encima del 50 % de su valor teórico, no ha generado un aumento de la supervivencia. Los resultados del presente estudio entran en divergencia con estudios previos. Carratù et al. (99) determinaron que el inicio precoz de la VNI cuando la FVC < 75% era capaz de prolongar la supervivencia a un año de los pacientes con ELA. Sin embargo se trataba de un estudio retrospectivo de un año de seguimiento en el que sólo recibieron VNI 16 pacientes.

El estudio de Lechztin et al. (103), también de carácter retrospectivo, estableció que el inicio de la VNI en los pacientes que presentaban una FVC \geq 65% aumentaba la mediana de supervivencia desde el diagnóstico de la enfermedad en 11 meses respecto a los pacientes con FVC < 65%. No obstante no hubo diferencias entre el tiempo desde el diagnóstico de ELA y el inicio de la VNI, y sin embargo los valores de FVC en el grupo con FVC < 65% eran significativamente inferiores a los del grupo con FVC \geq 65%. Este dato refleja una progresión más rápida de la enfermedad en el grupo con FVC < 65%, lo que supone un sesgo a la hora de inferir que el inicio precoz de la VNI prolonga la

supervivencia en la muestra descrita.

Los resultados obtenidos en el presente estudio y estudios previos (38, 83, 93, 104) demuestran por tanto la falta de sensibilidad del valor de la FVC como único criterio para iniciar la VNI. Además se ha demostrado que la VNI precoz tomando como único criterio el valor de FVC no ha dado lugar a un aumento de la supervivencia.

La evaluación de la progresión de la ELA es difícil ya que, como se ha mencionado previamente, las alteraciones clínicas y fisiopatológicas no siguen siempre una cronología idéntica. Por ello, se han desarrollado diversas escalas funcionales, tests neurofisiológicos y técnicas de imagen que no han demostrado suficiente valor diagnóstico y pronóstico (122, 123). Sin embargo la escala ALSFRS-R en la que se incluye la evaluación de disnea, ortopnea y necesidad de la VNI ha demostrado su utilidad como predictora de supervivencia en la ELA (106, 124, 125). En esta investigación, también se ha observado un aumento de supervivencia en los pacientes con mejor puntuación en la escala ALSFRS-R en el momento de iniciar la VNI. Este dato refuerza la utilidad pronóstica demostrada en estudios previos de dicha escala.

Leonardis et al. (104) en un estudio retrospectivo reciente también objetivaron una menor supervivencia en pacientes con peores puntuaciones en la escala ALSFRS-R, y demostraron la falta de concordancia que se presenta entre la presencia de síntomas de hipoventilación, las alteraciones funcionales respiratorias y las alteraciones del intercambio gaseoso. Estas alteraciones podían presentarse secuencialmente de forma diferente. Tanto es así que un 30% de los pacientes que murieron en el citado estudio no presentó ningún síntoma de hipoventilación a pesar del evidente deterioro respiratorio. Por este motivo sería conveniente plantear el inicio de la VNI cuando se detecte cualquier anomalía respiratoria.

El inicio de la VNI precoz, usando valores superiores de FVC, no ha demostrado un

aumento de la supervivencia en ELA. Además el éxito de la VNI está limitado principalmente por la tolerancia a la VNI y la progresión bulbar.

En cuanto a la tolerancia cabe destacar que ha sido una de las más elevadas descritas hasta el momento. La evidencia empírica muestra que el porcentaje de pacientes con ELA que no tolera la VNI varía entre el 27% y el 56% (19, 20, 22, 62, 81, 100, 102). Sin embargo Volanti et al. (126) describieron una mejoría sustancial en la tolerancia a la VNI, con un índice de intolerancia del 5,4% que resultó ser muy similar a los resultados analizados.

El principal factor que se ha relacionado con la falta de tolerancia a la VNI es la severidad de la afectación bulbar, por lo que varios estudios han intentado establecer esta relación con resultados contradictorios. El trabajo de Aboussouan et al. (20) pone de relieve un incremento significativo en el número de pacientes con afectación bulbar en el grupo con intolerancia a la VNI (67%). Además el control de la sintomatología bulbar y los problemas relacionados con discomfort y fugas de aire por la interface, favorecieron la tolerancia en los pacientes con afectación bulbar. Farrero et al. (62) también observaron una elevada proporción de pacientes con afectación bulbar que no toleró la VNI (50%), sin embargo los resultados fueron superiores a los de Aboussouan et al. La explicación a este aumento de tolerancia observado por Farrero et al. radica en una actitud positiva hacia el tratamiento que no desestimaba la VNI en pacientes con afectación bulbar, por lo que el rechazo a la VNI en este grupo era menor. Por otra parte, el inicio de la VNI en el hospital mejoraría la adaptación nocturna, y por tanto favorecería una mayor tolerancia que la observada en el estudio de Aboussouan et al., donde el inicio de la VNI se realizaba de forma ambulatoria. Los estudios de Gruis et al. y Bouke et al. también han determinado una menor tolerancia a la VNI en los pacientes con mayor sintomatología bulbar (27, 100).

Por el contrario Kleopa et al. no encontraron asociación entre el inicio bulbar e intolerancia a la VNI. Sólo el 37.5% de los pacientes con inicio bulbar no toleraron la VNI, cifra similar a la obtenida por Lo Coco et al. (33,3%). A pesar de esta falta de asociación entre el inicio bulbar y la intolerancia a la VNI, Lo Coco et al. objetivaron que en los pacientes con afectación bulbar leve o moderada la probabilidad de tolerar la VNI era 6 veces superior a la de los enfermos con afectación bulbar severa.

Una posible explicación de la mejoría de la tolerancia a la VNI ha sido descrita en estudio reciente de Volanti et al. (126), en el que se determinó que eran varios los factores implicados en los altos índices de tolerancia obtenidos respecto a estudios previos. En primer lugar una mayor motivación de los enfermos en cuanto a la información de las ventajas y técnicas de ventilación. En segundo lugar el inicio de la VNI con el paciente hospitalizado con una monitorización y seguimiento intensivo en un centro con experiencia en el manejo de la ELA que reduce el rechazo del paciente al procedimiento y mejora la tolerancia y adaptación nocturna especialmente en aquellos con afectación bulbar severa. Por último, la educación a pacientes y cuidadores en cuanto a terapias físicas como el manejo de secreciones y un seguimiento regular para optimizar los ajustes de la VNI.

A pesar del elevado índice de tolerancia encontrado en los pacientes que aceptan la VNI, el único factor capaz de predecir la misma fue la ausencia de síntomas de hipoventilación con la VNI. Por el contrario en los pacientes con intolerancia, definida por uso inferior a 4 h de la VNI, se encontró relación con dos variables implicadas con el deterioro bulbar (NBS y PCF_{MI-E}) y con una de las medidas de la desaturación nocturna ($Tc90_{NIV}$). Por este motivo en los pacientes que no toleraron la VNI se presentaron desaturaciones nocturnas y síntomas de hipoventilación a pesar de la misma.

Los episodios de desaturación nocturna han sido atribuidos fundamentalmente a problemas derivados de las secreciones (20, 28, 62). Sin embargo en nuestros pacientes la monitorización nocturna y el manejo adecuado de las mismas, reveló que los episodios de desaturación fueron desencadenados en la mayoría de las ocasiones por el cierre de glotis. Estos episodios de desaturación en los que se objetivó cierre de glotis eran comparables a las apneas centrales por disminución del estímulo ventilatorio secundario a una hiperventilación inducida por el ventilador o a la apnea que se produce sin soporte ventilatorio y que también puede producirse en enfermos con ELA en el curso de esfuerzos respiratorios (127). El cierre de glotis se identificó con una reducción o abolición de los movimientos toracoabdominales acompañado de distorsión en la onda de flujo, aumento de la presión inspiratoria pico y presencia de fugas aéreas alrededor de la máscara; estos episodios condicionaban posteriormente eventos de asincronía paciente-ventilador (*out-phase*).

La persistencia de síntomas de hipoventilación a pesar de la VNI resultó ser el único factor capaz de predecir una inadecuada tolerancia. Por otro lado ninguna de las variables estudiadas ha resultado capaz de predecir la persistencia de síntomas de hipoventilación con VNI. Este hecho confirma los resultados del reciente estudio de Atkeson et al. En el citado estudio ninguna variable demográfica o fisiológica fue útil para predecir el grado de asincronía paciente-ventilador, relacionada directamente con los episodios de desaturación e intolerancia a la VNI, con el estándar de práctica actual (128).

Otro de los factores limitantes de la eficacia de la VNI es la progresión bulbar. En la ELA con alteración bulbar severa o inicio bulbar los datos existentes sobre la utilidad de la VNI son controvertidos, sin embargo los resultados obtenidos confirman que la VNI es capaz de prolongar la supervivencia de los pacientes con ELA e inicio bulbar.

El impacto de la tolerancia VNI en la supervivencia de los enfermos con ELA ha sido analizada por varios estudios de corte retrospectiva. La media de supervivencia establecida en los mismos desde el diagnóstico de ELA oscila entre 23 y 35 meses para los pacientes que toleraron la VNI y entre 29 a 31 meses para pacientes no tolerantes (22, 100). En estos estudios se realizó la VNI con sistemas de doble presión. En cambio un estudio retrospectivo observó una mediana de supervivencia de 34 meses en pacientes que usaban principalmente ventiladores ciclados por volumen (129).

Los estudios prospectivos de supervivencia y tolerancia a la VNI determinaron una supervivencia media menor que los retrospectivos. Esta fue de 10 meses desde el diagnóstico de la enfermedad en tolerantes y de 4 meses para pacientes que no toleraron la VNI (24). Sin embargo un estudio determinó una supervivencia mediana desde el diagnóstico de ELA de 52 meses para pacientes tolerantes y de 34 meses para pacientes intolerantes a VNI mediante ventiladores de doble presión (102).

Por consiguiente es posible afirmar que los ratios de supervivencia alcanzados en los pacientes tolerantes es el más alto descrito en la literatura con una media de 84,70 meses y mediana de 53 meses. Sin embargo los ratios de supervivencia de los pacientes que no toleraron la VNI son similares a estudios previos.

En varios trabajos se ha intentado determinar las causas de muerte en la ELA. La infección respiratoria aguda ha sido documentada como la primera causa de muerte (130-131). Este dato contrasta con los resultados del actual trabajo en el que efectivamente, la principal causa de muerte fue respiratoria. Sin embargo las infecciones respiratorias ocuparon el último lugar como causa de muerte respiratoria por detrás del rechazo a la traqueostomía, VNI inefectiva o manejo inefectivo de las secreciones respiratorias.

De los 8 pacientes fallecidos por causa no respiratoria en el estudio, 4 (50%) fueron por

muerte súbita. La muerte súbita en la ELA se ha relacionado con una disfunción autonómica que se acentúa durante el sueño (134, 135). La actividad simpática central y postganglionar en la ELA está aumentada en los estadios iniciales de la enfermedad (136-139) y se reduce en las fases más avanzadas (140-143). Por otro lado la actividad parasimpática está deprimida debido a la pérdida de neuronas parasimpáticas en el cerebro y médula espinal (144, 145), de manera que se produce una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y un aumento del tono parasimpático que favorece la muerte súbita (146). En este sentido se ha postulado el potencial beneficio de los alfabloqueantes como agentes protectores (135).

En la mayoría de los estudios anteriores la VNI se llevó a cabo con ventiladores de doble presión (22, 24, 100, 102). Conforme progresa la debilidad muscular es necesario ajustar la presión generada por el ventilador para mantener la presión en la vía aérea. Además es preciso realizar cambios y ajustes más intensivos para evitar una ventilación infectiva (126, 147). Por otra parte el soporte ventilatorio continuo con máscaras nasales u oronasales que se usan con ventiladores de doble presión tiene un elevado riesgo de ulceraciones nasales y pérdidas aéreas en pacientes con afectación bulbar. Estos datos contrastan con la mejoría observada en nuestros pacientes en cuanto a la tolerancia a la VNI y la supervivencia con el uso de ventiladores ciclados por volumen con la optimización de los ajustes ventilatorios cuando es necesario y la alternancia en el uso de boquillas, máscaras nasales y oronasales. Sin embargo, no se dispone de evidencias de la superioridad de un modo ventilatorio respecto a otro en las enfermedades neuromusculares estables, ya que no son muchos trabajos los que evalúen las diferencias concretas en estos pacientes (148), y la mayor parte incluyen grupos heterogéneos en cuanto a etiología (149). Por este motivo la elección del modo

ventilatorio dependerá fundamentalmente de la experiencia del equipo, la disponibilidad de medios y el confort del paciente.

VII. CONCLUSIONES

Los resultados del estudio realizado no confirman la hipótesis de trabajo planteada inicialmente sobre la VNI precoz en la ELA:

La ventilación no invasiva precoz, iniciada cuando la capacidad vital forzada presenta un valor superior al 50% de su valor teórico, no genera un aumento de supervivencia en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica.

Junto a esto, se pueden extraer las siguientes conclusiones que permitirán optimizar el uso de la ventilación no invasiva y mejorar la calidad de la asistencia:

- La supervivencia de los pacientes con ELA e inicio espinal portadores de VNI es mayor que las de los de inicio bulbar.
- En los pacientes con ELA portadores de VNI las causas más frecuentes de necesidad de traqueostomía o muerte son la ineffectividad de la VNI debido a la progresión de la afectación bulbar y el mal manejo de las secreciones respiratorias.
- Una mayor afectación funcional medida con la escala ALSFRS-R antes de iniciar la VNI es un factor de mal pronóstico.
- La persistencia de síntomas de hipoventilación a pesar de la VNI es un factor de mal pronóstico en los pacientes con ELA.
- La supervivencia de los pacientes con ELA portadores de VNI es mayor en aquellos que presentan una mejor tolerancia a la misma.
- La persistencia de síntomas de hipoventilación a pesar de la VNI en los enfermos con ELA es un predictor de mala tolerancia a la VNI.

- La persistencia de síntomas de hipoventilación a pesar de la VNI en los enfermos con ELA se relaciona con la severidad de la afectación bulbar y con la ausencia de una SpO₂ nocturna adecuada con VNI.

A la luz de los resultados obtenidos y las conclusiones inferidas, se establece una recomendación final para la práctica clínica diaria en el manejo de los pacientes con ELA:

La decisión de inicio de la ventilación no invasiva en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica según el estándar actual no ha resultado útil y no debe sustentarse en un único parámetro aislado. La identificación y actuación sobre los factores implicados en la mala tolerancia a la VNI permitirá mejorar la supervivencia de estos enfermos.

VIII. ANEXOS

Tabla 1. Criterios diagnósticos revisados de El Escorial para el diagnóstico de ELA (105).

Presencia	a) Evidencia de degeneración de neurona motora inferior (NMI), por examen clínico, electrofisiológico o neuropatológico
	b) Evidencia de degeneración de neurona motora superior (NMS) por examen clínico
	c) Diseminación progresiva de los síntomas o signos dentro de una región o de otras regiones, determinados por medio de la historia clínica o exploración física
Ausencia	a) Evidencia electrofisiológica o patológica de otra enfermedad o proceso que pueda explicar los signos de degeneración de neurona motora superior o inferior
	b) Evidencia de neuroimagen de otro proceso o enfermedad, que pueda explicar los signos clínicos y electrofisiológicos explicados

Tabla 2. Categorías diagnósticas de la ELA según los criterios diagnósticos de El Escorial (106).

ELA Definitiva	Evidencia clínica de signos de NMS y de NMI en 3 regiones (bulbo raquídeo, médula cervical, médula dorsal, médula lumbosacra)
ELA probable	Evidencia clínica de signos de NMS y de NMI en al menos 2 regiones, con los signos de NMS predominando sobre los de NMI
ELA posible	Evidencia clínica de signos de NMS y de NMI en una región; o los signos de NMS están solamente presentes en una región, y los signos de NMI están definidos por criterios de electromiografía (EMG) en al menos 2 extremidades; con la apropiada aplicación de protocolos de neuroimagen y laboratorio para excluir otras causas
Sospecha de ELA	Signos puros de NMI en 2 ó 3 regiones (p. Ej., atrofia muscular progresiva y otros síndromes motores)

Tabla 3. ALSFRS-R Escala revisada de valoración funcional de enfermos con ELA (106).

1. Habla	4 Normal
	3 Alteración perceptible del habla
	2 Inteligible si se repite
	1 Habla combinada con comunicación no verbal
	0 Pérdida del habla
2. Salivación	4 Normal
	3 Ligero pero definitivo exceso de saliva en la boca; puede tener babeo nocturno
	2 Exceso moderado de saliva; puede tener mínimo babeo
	1 Exceso marcado de saliva con algo de babeo
	0 Babeo marcado que requiere uso constante de pañuelo
3. Deglución	4 Hábitos de comida normales
	3 Problemas precoces de deglución. Atragantamientos ocasionales
	2 Cambios en la consistencia de la dieta
	1 Necesidad de sonda de alimentación suplementaria
	0 Alimentación exclusivamente enteral o parenteral
4. Escritura	4 Normal
	3 Lento o descuidado
	2 No todas las palabras son legibles
	1 Capaz de coger el bolígrafo, pero incapaz de escribir
	0 Incapaz de coger el bolígrafo
5a. Cortar comida y coger utensilios (sin gastrostomía)	4 Normal
	3 Un poco lento y torpe, pero no necesita ayuda
	2 Capaz de cortar la mayoría de alimentos, aunque torpe y lento; necesita alguna ayuda
	1 Necesidad de que alguien corte la comida, pero todavía puede alimentarse lentamente
	0 Necesita ser alimentado

5b. Cortar comida y coger utensilios (con gastrostomía)	4 Normal
	3 Lento pero capaz de llevar a cabo de forma independiente todas las manipulaciones
	2 Necesidad de ayuda para los cierres y manillares
	1 Proporciona mínima asistencia al cuidador
	0 Incapaz de llevar a cabo ningún aspecto de la tarea
6. Vestirse e higiene	4 Función normal
	3 Independiente y autocuidado completo con esfuerzo o eficiencia disminuida
	2 Asistencia intermitente o métodos sustitutivos
	1 Necesidad de asistente para autocuidados
	0 Dependencia total
7. Darse la vuelta en la cama y ajustarse sábanas.	4 Normal
	3 Un poco lento y torpe, pero sin necesidad de ayuda
	2 Puede girarse o ajustarse solo las sábanas, pero con gran dificultad
	1 Puede iniciar, pero no girarse o ajustarse solo las sábanas
	0 No necesita ayuda
8. Deambular	4 Normal
	3 Dificultad precoz en la deambulación
	2 Camina con asistencia
	1 Movimiento funcional sin deambular
	0 Sin movimiento útil de las piernas
9. Subir escaleras	4 Normal
	3 Lento
	2 Ligera inestabilidad o fatiga
	1 Necesita asistencia
	0 Incapaz
10. Disnea	4 Ausente
	3 Al caminar
	2 Con uno o más de los siguientes: comer, bañarse, vestirse

	1 En reposo, dificultad para respirar cuando se sienta o se acuesta
	0 Dificultad significativa para respirar, considerando el uso de ventilación mecánica
11. Ortopnea	4 Ausente
	3 Alguna dificultad para dormir por la noche debido a falta de aire. No necesita más de dos almohadas habitualmente
	2 Necesita almohadas extra para dormir (más de dos)
	1 Sólo puede dormir sentado
	0 Incapaz de dormir
12. Insuficiencia respiratoria	4 Ausente
	3 Uso intermitente de BiPAP
	2 Uso continuo de BiPAP durante la noche
	1 Uso continuo de BiPAP durante la noche y el día
	0 Ventilación mecánica invasiva mediante intubación o traqueostomía

Tabla 4. Subscore bulbar de la escala Norris (107)

1- Soplar
2- Silbar
3- Hinchar las mejillas
4- Mover la mandíbula
5- Chasquear la lengua
6- Protruir la lengua
7- Presionar la lengua contra las mejillas
8- Presionar la lengua contra el paladar
9- Toser
10- Hipersialorrea
11- Nasalización de la voz
12- Habla: farfullar
13- Deglución: comida

Gradación de los ítems 1 a 9: Nada, moderado, con dificultad, normal

Gradación de los ítems 10 a 12: Severo, presente, moderado, ausente

Gradación del ítem 13: Semilíquido, triturado, blando, normal. (En el caso de que la alimentación sea a través de gastrostomía, la deglución debe ser puntuada 0)

Tabla 5. Datos demográficos de todos los pacientes, de los que aceptan y los que rechazan la VNI en el momento de indicación de ventilación no invasiva.

	Todos los pacientes n=89	Aceptan VNI N=71	Rechazan VNI N=18	<i>p</i>
Hombre/mujer	39/59	34/37	5/13	0,12
Edad (años)	63,10±9,27	62,34±8,79	66,11±10,70	0,12
IMC (Kg/m²)	25,60±3,86	26,08±3,81	23,73±3,57	0,02
Inicio espinal/bulbar	59/30	46/25	13/5	0,55
ALSFRS-R	30,01±7,18	30,25±7,15	29,11±7,39	0,55
NBS	26,27±10,09	28,08±9,70	19,11±8,46	0,01
FVC (L)	1,54±0,98	1,60±0,96	1,30±1,05	0,26
%FVC (%)	51,42±25,05	52,57±24,57	47,00±27,09	0,40
FEV₁ (L)	1,32±0,78	1,36±0,78	1,17±0,81	0,38
%FEV₁ (%)	55,60±26,46	56,14±26,20	53,41±28,18	0,70
FEV₁/FVC	88,08±10,93	87,09±11,11	92,06±9,48	0,09
MIC (L)	2,02±1,10	2,11±1,05	1,62±1,23	0,11
PCF (L/s)	3,58±1,91	3,75±1,98	2,94±1,51	0,10
PCF_{MIC} (L/s)	4,35±2,22	4,59±2,23	3,29±1,93	0,04
PCF_{MI-E} (L/s)	3,83±1,12	3,97±1,17	3,28±,65	0,02
PI_{max} (cmH₂O)	45,63±24,31	48,04±24,33	36,00±22,39	0,06
%PI_{max} (%)	48,27±24,07	50,41±24,26	40,11±22,10	0,11
PE_{max} (cmH₂O)	70,81±43,83	73,38±44,33	60,52±41,46	0,28
%PE_{max} (%)	49,11±29,76	50,61±30,92	40,11±22,10	0,39

ALSFRS-R = escala revisada de valoración funcional de la ELA; FEV₁= flujo espiratorio forzado durante el primer segundo; %FEV₁ = valor predicho del FEV₁; FVC = capacidad vital forzada; %FVC = valor predicho de la FVC; IMC = índice de masa

corporal; MIC = máxima capacidad inspiratoria; NBS = *subscore* bulbar de la escala de Norris; PCF_{MIC} = pico flujo de tos asistida manualmente; PCF_{MI-E} = pico flujo de tos asistida mecánicamente; P_Imax = presión inspiratoria máxima; %P_Imax = valor predicho de la P_Imax; P_Emax = presión espiratoria máxima; %P_Emax = valor predicho de la P_Emax.

Tabla 6. Datos de estudio nocturno previo a VNI de todos los pacientes, los que aceptan VNI y los que rechazan la VNI.

	Todos los pacientes n=89	Aceptan VNI n=71	Rechazan VNI n=18	<i>p</i>
Tc90 (%)	31,49±31,51	34,27±30,92	18,87±32,13	0,08
SpO₂min (%)	80,05±10,15	78,69±10,34	86,07±6,70	0,01
SpO₂med (%)	91,07±3,09	90,73±3,07	92,46±2,87	0,05
pH	7,39±0,03	7,39±0,03	7,41±0,02	0,00
PaO₂ (mmHg)	76,12±12,92	74,88±12,94	81,62±11,68	0,05
PaCO₂ (mmHg)	49,42±9,02	50,33±9,10	45,37±7,64	0,04
HCO₃ (mEq/L)	28,78±3,20	28,84±3,11	28,50±3,66	0,69
SaO₂ (%)	93,41±2,23	93,18±2,28	94,43±1,67	0,04

HCO₃ = bicarbonato arterial; PaCO₂ = presión parcial arterial de CO₂; PaO₂ = presión parcial arterial de oxígeno; SaO₂ = saturación arterial de oxígeno; SpO₂med % = saturación media. SpO₂min % = saturación mínima; Tc90 % = porcentaje de tiempo de sueño con saturaciones de oxígeno inferiores al 90%.

Tabla 7. Datos demográficos y clínicos en la ELA de inicio bulbar y espinal.

	Aceptan VNI N=71	Inicio espinal N=46	Inicio bulbar N=25	<i>p</i>
Hombre/mujer	34/37	22/24	12/13	0,98
Edad (años)	62,34±8,79	61,54±8,82	63,80±8,73	0,30
IMC (Kg/m ²)	26,08±3,81	26,33±3,22	25,61±4,755	0,45
ALSFRS-R	46/25	30,97±7,39	28,91±6,65	0,26
NBS	40,78±41,78	32,39±8,17	20,16±6,95	0,00
FVC (L)	30,25±7,15	1,68±1,11	1,44±0,56	0,23
%FVC (%)	28,08±9,70	55,04±27,24	47,95±18,20	0,25
FEV ₁ (L)	1,60±0,96	1,44±0,9	1,20±0,46	0,14
% FEV ₁	52,57±24,57	58,91±28,80	50,73±19,64	0,22
PCF (L/s)	1,36±0,78	4,13±2,22	3,07±1,19	0,01
MIC (L)	56,14±26,20	2,33±1,18	1,71±0,62	0,02
PCF _{MIC} (L/s)	87,09±11,11	5,20±2,40	3,47±1,30	0,00
PCF _{MI-E} (L/s)	2,11±1,059	4,26±1,22	3,44±0,84	0,00
PImax (cmH ₂ O)	3,75±1,98	-51,52±27,55	-41,66±15,49	0,06
%PImax (%)	4,59±2,23	52,75±27,12	45,83±17,03	0,28
PEmax (cmH ₂ O)	3,97±1,17	77,56±50,5	65,70±29,07	0,29
%PEmax (%)	-48,04±24,33	53,01±34,65	45,92±21,92	0,39

ALSFRS-R = escala revisada de valoración funcional de la esclerosis lateral amiotrófica; FEV₁= flujo espiratorio forzado durante el primer segundo; %FEV₁ = valor predicho del FEV₁; FVC = capacidad vital forzada; %FVC = valor predicho de la FVC; IMC = índice de masa corporal; MIC = máxima capacidad inspiratoria; NBS = *subscore*

bulbar de la escala de Norris; PCF_{MIC} = pico flujo de tos asistida manualmente; PCF_{MI-E} = pico flujo de tos asistida mecánicamente; P_Imax = presión inspiratoria máxima; %P_Imax = valor predicho de la P_Imax; P_Emax = presión espiratoria máxima; %P_Emax = valor predicho de la P_Emax.

Tabla 8. Datos descriptivos referentes al uso de ayudas musculares respiratorias, momento de inicio de la VNI, PEG, indicación y momento de traqueostomía en todos los pacientes, los que aceptan y los que rechazan la VNI.

	Todos los pacientes N=89	Aceptan VNI N=71	Rechazan VNI N=18	<i>p</i>
Ayudas musculares (sí/no)	71/18	71/18	0/18	0,00
Inicio VNI (programado/urgente)	67/5	67/4	0/1	0,00
Traqueostomía (sí/no)	21/68	18/53	3/15	0,43
Traqueostomía (electiva/urgente)	11/10	10/8	1/2	0,47
PEG (sí/no)	37/52	30/41	7/11	0,79

Tabla 9. Datos descriptivos de parámetros ventilatorios de todos los pacientes que aceptan la VNI, en inicio espinal y bulbar.

	Aceptan VNI N=71	Inicio espinal N=46	Inicio bulbar N=25	<i>p</i>
Frecuencia respiratoria	14,38±1,14	14,32±1,11	14,5±1,21	0,55
Volumen tidal	790,14±134,18	793,69±148,16	783,33±104,82	0,76
Horas de cumplimentación	9,415±4,83	10,01±5,28	8,32±3,7	0,12

Tabla 10. Datos descriptivos de los tipos de máscara usados en los pacientes que aceptan la VNI, en inicio espinal y bulbar.

	Aceptan VNI N=71	Inicio espinal N=46	Inicio bulbar N=25
Pipa día y oronasal noche	7 (9,9%)	7	0
Nasal día y oronasal noche	1 (1,4%)	1	0
Nasal día y noche	1 (1,4%)	1	0
Oronasal noche	51 (71,8%)	29	22
lipseal día y oronasal noche	7 (9,9%)	4	3
Pipa día y lipseal noche	1 (1,4%)	1	0
Nasal noche	3 (4,2%)	3	0

p = 0,19

Tabla 11. Diferencias en el estudio nocturno (gasometría Tc90, SpO₂min, SpO₂ media) antes y después de la VNI en los pacientes que aceptan la VNI.

	preVNI	postVNI	<i>p</i>
Tc90 (%)	34,27±30,92	1,93±4,07	0,00
SpO₂min (%)	78,69±10,34	92,28±3,42	0,00
SpO₂med (%)	90,73±3,07	95,57±1,27	0,00
pH	7,39±0,03	7,41±0,03	0,00
PaO₂ (mmHg)	74,88±12,94	83,54±10,19	0,00
PaCO₂ (mmHg)	50,33±9,10	42,16±4,65	0,00
HCO₃ (mEq/L)	28,84±3,11	26,50±2,84	0,00
SaO₂ (%)	93,18±2,28	95,92±1,46	0,00

HCO₃ = bicarbonato arterial; PaCO₂ = presión parcial arterial de CO₂; PaO₂ = presión parcial arterial de oxígeno; SaO₂ = saturación arterial de oxígeno; SpO₂med % = saturación media. SpO₂min % = saturación mínima; Tc90 % = porcentaje de tiempo de sueño con saturaciones de oxígeno inferiores al 90%.

Tabla 12. Diferencias en el estudio nocturno (gasometría Tc90, SpO₂min, SpO₂ media) antes y después de la VNI en la ELA de inicio espinal.

INICIO ESPINAL	preVNI	postVNI	<i>p</i>
Tc90 (%)	36,95±32,41	1,74±4,13	0,00
SpO₂min (%)	79,33±9,61	92,64±3,37	0,00
SpO₂med (%)	90,8±2,84	95,60±1,40	0,00
pH	7,39±0,03	7,42±0,03	0,00
PaO₂ (mmHg)	76,47±13,74	85,41±10,42	0,00
PaCO₂ (mmHg)	50,43±8,76	42,08±5,24	0,00
HCO₃ (mEq/L)	28,89±3,10	26,69±2,81	0,00
SaO₂ (%)	93,66±2,07	96,09±1,35	0,00

HCO₃ = bicarbonato arterial; PaCO₂ = presión parcial arterial de CO₂; PaO₂ = presión parcial arterial de oxígeno; SaO₂ = saturación arterial de oxígeno; SpO₂med % = saturación media. SpO₂min % = saturación mínima; Tc90 % = porcentaje de tiempo de sueño con saturaciones de oxígeno inferiores al 90%.

Tabla 13. Diferencias en el estudio nocturno (gasometría Tc90, SpO₂min, SpO₂ media) antes y después de la VNI en la ELA de inicio bulbar.

INICIO BULBAR	preVNI	postVNI	<i>p</i>
Tc90 (%)	29,68±28,20	2,27±4,01	0,00
SpO₂min (%)	77,60±11,63	91,64±3,48	0,00
SpO₂med (%)	90,54±3,49	95,52±1,00	0,00
pH	7,40±0,03	7,40±0,03	0,55
PaO₂ (mmHg)	71,95±10,98	80,12±8,97	0,00
PaCO₂ (mmHg)	50,15±9,88	42,32±3,38	0,00
HCO₃ (mEq/L)	28,76±3,20	26,16±2,91	0,00
SaO₂ (%)	92,29±2,44	95,60±1,63	0,00

HCO₃ = bicarbonato arterial; PaCO₂ = presión parcial arterial de CO₂; PaO₂ = presión parcial arterial de oxígeno; SaO₂ = saturación arterial de oxígeno; SpO₂med % = saturación media. SpO₂min % = saturación mínima; Tc90 % = porcentaje de tiempo de sueño con saturaciones de oxígeno inferiores al 90%.

Tabla 14. Supervivencia en meses desde el inicio de la enfermedad en pacientes con inicio espinal: aceptan versus rechazan la VNI.

	Media supervivencia (IC 95%)	Error típico	Mediana supervivencia (IC 95%)	Error típico
Aceptan VNI	94,78 (71,55 - 118,00)	11,84	75,00 (34,56 - 41,45)	20,62
Rechazan VNI	36,76 (25,79 - 47,74)	5,59	33,00 (24,54 - 41,45)	4,13
Global	80,36 (61,47- 99,25)	9,63	50,00 (31,25 - 68,74)	9,56

Tabla 15. Supervivencia en meses desde el inicio de la enfermedad en pacientes con inicio bulbar: aceptan versus rechazan la VNI.

	Media supervivencia (IC 95%)	Error típico	Mediana supervivencia (IC 95%)	Error típico
Aceptan VNI	48,19 (27,03 - 69,34)	10,79	30,00 (11,87 - 48,12)	30,00
Rechazan VNI	17,00 (4,63 - 29,36)	6,30	12,00 (3,41- 20,58)	12,00
Global	42,86 (24,77 - 60,96)	9,23	25,00 (11,79 - 38,20)	25,00

Tabla 16. Factores pronósticos desde inicio de la enfermedad en pacientes que aceptan la VNI: regresión de Cox univariante.

	HR (IC 95%)	<i>p</i>
Sexo (Hombre/mujer)	0,84 (0,47-1,51)	0,57
Edad (62,33 años)	1,02 (0,99-1,05)	0,17
IMC (26,08 Kg/m ²)	0,93 (0,85-1,01)	0,12
Inicio espinal	0,41 (0,23-0,74)	0,00
ALSFRS-R (30,24)	0,94 (0,90-0,97)	0,00
NBS (28,05)	0,96 (0,93-0,98)	0,00
FVC (1,6 L)	0,79 (0,58-1,07)	0,13
%FVC (52,58%)	0,99 (0,98-1,00)	0,14
FEV ₁ (1,36 L)	0,73 (0,50-1,07)	0,11
%FEV ₁ (56,14%)	0,99 (0,98-1,00)	0,16
FEV ₁ /FVC (87,09)	1,00 (0,97-1,03)	0,93
MIC (2,11 L)	0,77 (0,57-1,05)	0,10
PCF (3,75 L/s)	0,85 (0,73-1,00)	0,05
PCF _{MIC} (4,59 L/s)	0,85 (0,73-0,98)	0,03
PCF _{MI-E} (3,97 L/s)	0,75 (0,57-1,00)	0,05
PImax (-48,04 cmH ₂ O)	1,00 (0,93-1,01)	0,43
%PImax (50,41%)	0,99 (0,98-1,00)	0,43
PEmax (73,38 cmH ₂ O)	1,00 (0,99-1,00)	0,91
%PEmax (50,61%)	0,99 (0,98-1,00)	0,72
Tc90 (34,27%)	0,99 (0,98-1,00)	0,37
SpO ₂ min (78,69%)	0,98 (0,95-1,01)	0,29
SpO ₂ med (90,73 %)	0,94 (0,86-1,04)	0,26
pH (7,39)	0,00 (0,00-10,01)	0,15
PaO ₂ (74,88 mmHg)	0,96 (0,93-0,99)	0,01
PaCO ₂ (50,33 mmHg)	1,02 (0,99-1,05)	0,18
HCO ₃ (28,84 mEq/L)	0,98 (0,90-1,07)	0,75
SaO ₂ (93,18%)	0,83 (0,74-0,94)	0,00
Presencia de síntomas hipoventilación	0,36 (0,16-0,81)	0,01

Tc90_{VNI} (1,93%)*	1,03 (0,96-1,10)	0,38
SpO₂ min_{VNI} (92,28%)*	0,93 (0,85-1,01)	0,11
SpO₂ med_{VNI} (95,57%)*	0,75 (0,61-0,93)	0,01
pH_{VNI} (7,41)*	0,10 (0,00-395,94)	0,58
PaO_{2VNI} (83,54 mmHg)*	0,95 (0,92-0,99)	0,01
PaCO_{2VNI} (42,16 mmHg)*	1,03 (0,97-1,09)	0,26
HCO_{3VNI} (26,50mEq/L)*	0,99 (0,90-1,10)	0,92
SaO_{2VNI} (95,92%)*	0,83 (0,66-1,03)	0,09
Ausencia de síntomas hipoventilación_{VNI}*	3,07 (1,43-6,57)	0,00
Tolerancia VNI*	3,12 (1,19-8,18)	0,02

ALSFRS-R= escala funcional revisada de la ELA; FEV₁= flujo espiratorio forzado durante el primer segundo; %FEV₁ = valor predicho del FEV₁ ;FVC = capacidad vital forzada; %FVC (%) = valor predicho de la FVC; HCO₃ mEq/L = concentración de bicarbonato en sangre; IMC = índice de masa corporal; NBS = *subscore* de la escala de afectación bulbar Norris; PaCO₂ (mmHg) = presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial; PaO₂ (mmHg) = presión parcial de oxígeno en sangre arterial; PCF (L/s) = flujo pico de tos; PCF_{MIC} = pico flujo de tos asistida manualmente; PCF_{MI-E} = pico flujo de tos asistida mecánicamente; PEmax (cmH₂O) = presión espiratoria máxima; %PEmax = presión espiratoria máxima predicha; PImax (cmH₂O) = presión inspiratoria máxima; %PImax = valor predicho de PImax; SaO₂= saturación de oxígeno en sangre arterial; SpO₂ med (%) = saturación media de oxígeno nocturno; SpO₂ min (%) = saturación de oxígeno mínima nocturna; Tc90% = porcentaje de tiempo nocturno con saturación de oxígeno inferior al 90%.

*Variables medidas después de la VNI.

Tabla 17. Factores pronósticos desde el inicio de la enfermedad en pacientes que aceptan la VNI: regresión de Cox multivariante.

	HR (IC 95%)	<i>p</i>
Inicio espinal	0,58 (0,18-1,89)	0,37
ALSFRS-R (30,49)	0,96 (0,91-1,01)	0,13
NBS (28,12)	1,00 (0,95-1,05)	0,98
PCF_{MIC} (4,52 L/s)	1,11 (0,90-1,38)	0,30
PaO₂ (74,57 mmHg)	0,98 (0,93-1,03)	0,52
SaO₂ (93,11%)	0,87 (0,65-1,16)	0,35
Presencia de síntomas de hipoventilación	0,38 (0,12-1,17)	0,93
SpO₂ med_{VNI} (95,61%)*	0,91 (0,66-1,24)	0,55
PaO_{2VNI} (83,54 mmHg)*	0,97 (0,93-1,01)	0,24
Tolerancia VNI *	1,80 (0,44-7,34)	0,41
Ausencia de síntomas hipoventilación_{VNI}*	0,25 (0,08-0,74)	0,01

ALSFRS-R= escala funcional revisada de la ELA; NBS = *subscore* de la escala de afectación bulbar Norris; PCF_{MIC} (L/s) = PCF con capacidad inspiratoria máxima; PaO₂ (mmHg) = presión parcial de oxígeno en sangre arterial; SaO₂= saturación de oxígeno en sangre arterial; SpO₂ med (%) = saturación media de oxígeno.

*Variables medidas después de la VNI.

Tabla 18. Supervivencia desde el inicio de la enfermedad con inicio de la VNI con FVC < 50% versus pacientes con FVC ≥ 50%.

	Media supervivencia (IC 95%)	Error típico	Mediana supervivencia (IC 95%)	Error típico
FVC < 50%	69,08 (45,84 - 92,33)	11,86	45,00 (26,65 - 63,34)	9,36
FVC ≥ 50%	80,91 (61,25 - 100,57)	10,02	63,00 (25,42 - 100,57)	19,17
Global	79,38 (61,22 - 97,53)	9,26	48,00 (33,76 - 62,23)	7,26

Tabla 19. Supervivencia desde el inicio de la enfermedad con inicio de la VNI con FVC < 65% versus pacientes con FVC ≥ 65%.

	Media Supervivencia (IC 95%)	Error típico	Mediana supervivencia (IC 95%)	Error típico
FVC < 65%	71,65 (51,37 - 91,93)	10,34	43,00 (31,26 - 54,73)	5,98
FVC ≥ 65%	91,19 (64,24 - 118,15)	10,75	80,00 (30,32 - 129,67)	25,34
Global	79,38 (61,22 - 97,53)	9,26	48,00 (33,76 - 62,23)	7,26

Tabla 20. Supervivencia desde el inicio de la enfermedad con inicio de la VNI con FVC < 75% versus pacientes con FVC ≥ 75%.

	Media supervivencia (IC 95%)	Error típico	Mediana supervivencia (IC 95%)	Error típico
FVC < 75%	70,55 (51,52 - 89,57)	9,70	45,00 (33,58 - 56,41)	5,82
FVC ≥ 75%	104,30 (72,40 - 136,21)	16,27	147,00 (-)	0,00
Global	79,38 (61,22 - 97,53)	9,26	48,00 (33,76 - 62,23)	7,26

Tabla 21. Factores pronósticos desde el inicio de la enfermedad en el momento de indicar la VNI. Regresión de Cox univariante.

	HR (IC 95%)	<i>p</i>
Sexo (hombre/mujer)	0,84 (0,47-1,51)	0,57
Edad (62,33 años)	1,02 (0,99-1,05)	0,17
IMC (26,08 Kg/m ²)	0,93 (0,85-1,01)	0,12
Inicio espinal	0,41 (0,23-0,74)	0,00
ALSFRS-R (30,25)	0,94 (0,90-0,97)	0,00
NBS (28,08)	0,96 (0,93-0,98)	0,00
FVC (1,60 L)	0,79 (0,58-1,07)	0,13
%FVC (52,58%)	0,99 (0,98-1,00)	0,14
FEV ₁ (1,36 L)	0,73 (0,50-1,07)	0,11
%FEV ₁ (56,14%)	0,99 (0,98-1,00)	0,16
FEV ₁ /FVC (87,09)	1,00 (0,97-1,03)	0,93
MIC (2,11 L)	0,77 (0,57-1,05)	0,11
PCF (3,75 L/s)	0,85 (0,73-1,00)	0,05
PCF _{MIC} (4,59 L/s)	0,85 (0,73-0,98)	0,03
PCF _{MI-E} (3,97 L/s)	0,75 (0,57-1,00)	0,05
PI _{max} (-48,04 cmH ₂ O)	1,00 (0,99-1,01)	0,43
%PI _{max} (50,41%)	0,99 (0,98-1,00)	0,43
PE _{max} (73,38 cmH ₂ O)	1,00 (0,99-1,00)	0,91
%PE _{max} (50,61%)	0,99 (0,98-1,00)	0,72
Tc90 (34,27%)	0,99 (0,98-1,00)	0,37
SpO ₂ min (78,69%)	0,98 (0,95-1,01)	0,29
SpO ₂ med (90,73%)	0,94 (0,86-1,04)	0,26
pH (7,39)	0,00 (0,00-10,01)	0,15
PaO ₂ (74,88 mmHg)	0,96 (0,93-0,99)	0,01
PaCO ₂ (50,33 mmHg)	1,02 (0,99-1,05)	0,18
HCO ₃ (28,84 mEq/L)	0,98 (0,90-1,07)	0,75
SaO ₂ (93,18%)	0,83 (0,74-0,94)	0,00
Presencia de síntomas hipoventilación	0,36 (0,16-0,81)	0,01

ALSFRS-R= escala funcional revisada de la ELA; HCO_3 mEq/L = concentración de bicarbonato en sangre; IMC = índice de masa corporal; FVC = capacidad vital forzada; %FVC (%) = valor predicho de la FVC; NBS = *subscore* de la escala de afectación bulbar Norris; PaCO_2 (mmHg) = presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial; PaO_2 (mmHg) = presión parcial de oxígeno en sangre arterial; PCF (L/s) = flujo pico de tos; PCF_{MIC} (L/s) = PCF con capacidad inspiratoria máxima; $\text{PCF}_{\text{MI-E}}$ (L/s) = PCF con in-exuflación mecánica; PE_{max} (cmH₂O) = presión espiratoria máxima; % PE_{max} = presión espiratoria máxima predicha; PI_{max} (cmH₂O) = presión espiratoria máxima; % PI_{max} = valor predicho de PI_{max} ; SaO_2 = saturación de oxígeno en sangre arterial; SpO_2 med (%) = saturación media de oxígeno nocturno; SpO_2 min (%) = saturación de oxígeno mínima nocturna; Tc90% = porcentaje de tiempo nocturno con saturación de oxígeno inferior al 90%.

Tabla 22. Factores pronósticos desde el inicio de la enfermedad en el momento de indicar la VNI. Regresión de Cox multivariante.

	HR (IC 95%)	<i>p</i>
Inicio espinal	0,42 (0,16-1,12)	0,08
ALSFRS-R (30,49)	0,94 (0,90-0,98)	0,01
NBS (28,12)	0,99 (0,95-1,04)	0,85
PCF_{MIC} (4,52 L/s)	1,10 (0,90-1,35)	0,33
PaO_2 (74,59 mmHg)	0,97 (0,92-1,02)	0,25
SaO_2 (93,11%)	0,99 (0,78-1,25)	0,97
Presencia de síntomas hipoventilación	0,37 (0,13-1,02)	0,05

ALSFRS-R= escala funcional revisada de la ELA; NBS = *subscore* de la escala de afectación bulbar Norris; PaO₂ (mmHg) = presión parcial de oxígeno en sangre arterial; PCF_{MIC} (L/s) = PCF con capacidad inspiratoria máxima; SaO₂= saturación de oxígeno en sangre arterial.

Tabla 23. Datos demográficos, clínicos y de función pulmonar en tolerantes versus no tolerantes.

	ACEPTAN VNI n = 71	TOLERAN n = 66	NO TOLERAN n = 5	<i>p</i>
Hombre/mujer	34/37	32/34	2/3	0,71
Edad (años)	62,34±8,79	62,32±8,87	62,60±8,56	0,94
IMC (Kg/m²)	26,08±3,81	26,08±3,91	26,04±2,35	0,98
Inicio (espinal/bulbar)	46/25	43/23	3/2	0,81
ALSFRS-R	30,25±7,15	30,50±7,36	27,00±2,00	0,01
NBS	28,08±9,70	28,48±9,67	22,80±9,41	0,20
FVC (L)	1,60±0,96	1,62±0,99	1,36±0,45	0,56
%FVC (%)	52,57±24,57	52,70±25,14	51,00±17,40	0,88
FEV₁ (L)	1,36±0,78	1,38±0,80	1,06±0,33	0,37
%FEV₁%	56,14±26,20	56,52±26,40	51,40±25,79	0,67
FEV₁/FVC	87,09±11,11	87,55±10,33	81,32±19,19	0,23
MIC (L)	2,11±1,05	2,15±1,07	1,53±0,40	0,26
PCF (L/s)	3,75±1,98	3,82±2,02	2,91±1,14	0,32
PCF_{MIC} (L/s)	4,59±2,23	4,69±2,24	3,06±1,42	0,15
PCF_{MI-E} (L/s)	3,97±1,17	4,07±1,14	2,78±0,83	0,01
PI_{max} (cmH₂O)	73,38±44,33	-48,50±24,42	-42,20±24,95	0,58
%PI_{max} (%)	50,41±24,26	50,97±24,42	43,68±23,43	0,52
PE_{max} (cmH₂O)	50,61±30,92	73,96±43,81	66,00±55,60	0,70
%PE_{max} (%)	50,61±30,92	51,29±31,32	42,87±27,80	0,56

ALSFRS-R = escala revisada de valoración funcional de la ELA; FEV₁= flujo espiratorio forzado durante el primer segundo; % FEV₁ = valor predicho del FEV₁; FVC = capacidad vital forzada; %FVC = valor predicho de la FVC; IMC = índice de masa

corporal; MIC = máxima capacidad inspiratoria; NBS = *subscore* bulbar de la escala de Norris; PCF_{MIC} = pico flujo de tos asistida manualmente; PCF_{MI-E} = pico flujo de tos asistida mecánicamente; P_Emax = presión espiratoria máxima; %P_Emax = valor predicho de la P_Emax; P_Imax = presión inspiratoria máxima; %P_Imax = valor predicho de la P_Imax.

Tabla 24. Datos de monitorización nocturna antes y después de la VNI en tolerantes y no tolerantes.

	ACEPTAN VNI n=71	TOLERAN n=66	NO TOLERAN n=5	<i>p</i>
Tc90 (%)	34,27±30,92	35,09±30,78	24,00±34,46	0,44
SpO ₂ min (%)	78,69±10,34	78,15±10,59	84,80±3,34	0,17
SpO ₂ med (%)	90,73±3,07	90,71±3,09	91,00±3,24	0,84
pH	7,39±0,035	7,39±0,03	7,42±0,04	0,08
PaO ₂ (mmHg)	74,88±12,94	74,79±13,41	76,00±1,87	0,51
PaCO ₂ (mmHg)	50,33±9,10	50,91±8,91	42,60±8,82	0,04
HCO ₃ mEq/L	28,84±3,11	28,97±3,09	27,20±3,27	0,22
SaO ₂ (%)	93,18±2,28	93,09±2,34	94,40±0,54	0,00
Síntomas de hipoventilación (si/no)	53/18	49/17	4/1	0,77
Tc90 _{VNI} (%)*	1,93±4,07	1,51±3,13	7,45±9,37	0,23
SpO ₂ min _{VNI} (%)*	92,28±3,42	92,49±3,43	89,60±1,81	0,06
SpO ₂ med _{VNI} (%)*	95,57±1,27	95,66±1,20	94,40±1,67	0,03
pH _{VNI} *	7,41±0,03	7,42±0,03	7,40±0,01	0,30
PaO ₂ VNI (mmHg)*	83,54±10,19	84,09±10,33	76,40±4,15	0,10
PaCO ₂ VNI (mmHg)*	42,16±4,65	42,07±4,72	43,40±3,84	0,54
HCO ₃ VNI (mEq/L)*	26,50±2,84	26,53±2,88	26,20±2,38	0,80
SaO ₂ VNI* (%)	95,92±1,46	95,97±1,47	95,20±1,30	0,25
Síntomas de hipoventilación _{VNI} (si/no)*	10/61	6/60	4/1	0,00

HCO_3 mEq/L = concentración de bicarbonato en sangre arterial; PaCO_2 (mmHg) = presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial; PaO_2 (mmHg) = presión parcial de oxígeno en sangre arterial; SaO_2 = saturación de oxígeno en sangre arterial; SpO_2 med (%) = saturación media de oxígeno; SpO_2 min (%) = saturación de oxígeno mínima nocturna; Tc90\% = porcentaje de tiempo nocturno con saturación de oxígeno inferior al 90%.

*Variables medidas después de la VNI.

Tabla 25. Factores predictivos de tolerancia a la VNI. Regresión logística univariante.

	OR (95% IC)	<i>p</i>
Hombre/mujer	1,41(0,22-9,00)	0,71
Edad (años)	0,99(0,89-1,10)	0,94
IMC (Kg/m ²)	1,01(0,78-1,27)	0,98
Inicio espinal	1,24(0,19-8,02)	0,81
ALSFRS-R	1,06(0,94-1,20)	0,29
NBS	1,06(0,96-1,17)	0,21
FVC (L)	1,42(0,42-4,75)	0,56
%FVC (%)	1,00(0,96-1,04)	0,88
FEV ₁ (L)	2,20 (0,38-12,84)	0,37
%FEV ₁ (%)	1,00 (0,97-1,04)	0,67
FEV ₁ /FVC	1,04 (0,97-1,13)	0,23
MIC (L)	2,73(0,51-14,63)	0,24
PCF (L/s)	1,42(0,69-2,88)	0,32
PCF _{MIC} (L/s)	1,78(0,78-4,02)	0,16
PCF _{MI-E} (L/s)	8,43(1,44-49,36)	0,01
PI _{max} (cmH ₂ O)	0,98(0,94-1,03)	0,57
%PI _{max} (%)	1,01(0,96-1,06)	0,51
PE _{max} (cmH ₂ O)	1,00(0,98-1,02)	0,69
%PE _{max} (%)	1,01(0,97-1,05)	0,55
Tc90 (%)	1,01(0,97-1,05)	0,44
SpO ₂ min (%)	0,85(0,70-1,05)	0,14
SpO ₂ med (%)	0,84(0,71-1,32)	0,84
pH	0,00(0,00-65,44)	0,09
PaO ₂ (mmHg)	0,99(0,93-1,06)	0,84
PaCO ₂ (mmHg)	1,15(0,99-1,35)	0,06

HCO ₃ (mEq/L)	1,20(0,89-1,61)	0,21
SaO ₂ (%)	0,71(0,42-1,22)	0,22
Presencia de síntomas hipoventilación	1,38(0,14-13,29)	0,77
Tc90 _{VNI} (%)*	0,81(0,69-0,95)	0,01
SpO ₂ min _{VNI} (%)*	1,23(0,97-1,55)	0,06
SpO ₂ med _{VNI} (%)*	2,05(1,01-4,14)	0,04
pH _{VNI} *	3E±007(0,00-5E+021)	0,29
PaO ₂ VNI (mmHg)*	1,09(0,98-1,23)	0,10
PaCO ₂ VNI (mmHg)*	0,94(0,77-1,14)	0,53
HCO ₃ VNI (mEq/L)*	1,04(0,75-1,44)	0,80
SaO ₂ VNI*	1,37(0,79-2,37)	0,26
Ausencia de síntomas hipoventilación _{VNI} *	40,00(3,82-417,96)	0,00

ALSFRS-R= escala funcional revisada de la ELA; FEV₁= flujo espiratorio forzado durante el primer segundo; % FEV₁ = valor predicho del FEV₁; FVC = capacidad vital forzada; %FVC (%) = valor predicho de la FVC; HCO₃ mEq/L= concentración de bicarbonato en sangre; IMC = índice de masa corporal; NBS = *subscore* de la escala de afectación bulbar Norris; PaCO₂ (mmHg) = presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial; PaO₂ (mmHg) = presión parcial de oxígeno en sangre arterial; PCF (L/s)= flujo pico de tos; PCF_{MIC} (L/s) = PCF con capacidad inspiratoria máxima; PCF_{MI-E} (L/s) = PCF con in-exuflación mecánica; PEmax (cmH₂O) = presión espiratoria máxima; %PEmax = presión espiratoria máxima predicha; PImax (cmH₂O) = presión espiratoria máxima; %PImax = valor predicho de PImax; SaO₂ = saturación de oxígeno en sangre arterial. SpO₂med (%) = saturación media de oxígeno nocturno; SpO₂min (%) = saturación de oxígeno mínima nocturna; Tc90% = porcentaje de tiempo nocturno con saturación de oxígeno inferior al 90%;

*Variables medidas después de VNI.

Tabla 26. Resultados de la regresión logística multivariante para los factores predictivos de tolerancia a VNI.

	OR (95% IC)	<i>p</i>
PCF_{MI-E} (L/s)	4,61 (0,62-33,92)	0,13
Tc90_{VNI} (%)*	0,87 (0,65-1,16)	0,35
SpO_{2med}_{VNI} (%)*	1,15 (0,33-3,93)	0,82
Ausencia de síntomas hipoventilación_{NIV}*	15,99 (1,10-231,92)	0,04

PCF_{MI-E} (L/s) = PCF con in-exuflación mecánica; SpO_{2med} (%) = saturación media de oxígeno nocturno; Tc90% = porcentaje de tiempo nocturno con saturación de oxígeno inferior al 90%.

Tabla 27. Análisis de variables que se correlacionan con los síntomas de hipoventilación con VNI.

	SPEARMAN/PEARSON	<i>p</i>
Hombre/mujer	0,14	0,22
Edad (años)	0,00	0,98
IMC (Kg/m ²)	-0,09	0,44
Inicio (espinal/bulbar)	0,12	0,29
ALSFRS-R	-0,08	0,49
NBS	-0,26	0,02
FVC (L)	-0,11	0,34
%FVC (%)	-0,02	0,81
FEV ₁ (L)	-0,11	0,36
%FEV ₁ (%)	-0,01	0,90
FEV ₁ /FVC	0,03	0,76
PCF (L/s)	-0,09	0,42
MIC (L)	-0,18	0,13
PCF _{MIC} (L/s)	-0,14	0,25
PCF _{MI-E} (L/s)	-0,23	0,04
PI _{max} (cmH ₂ O)	0,05	0,63
%PI _{max} (%)	-0,02	0,86
PE _{max} (cmH ₂ O)	-0,05	0,66
%PE _{max} (%)	-0,09	0,44
Tc90 (%)	-0,10	0,41

SpO ₂ min (%)	0,03	0,79
SpO ₂ med (%)	0,12	0,33
pH	0,24	0,04
PaO ₂ (mmHg)	0,07	0,54
PaCO ₂ (mmHg)	-0,18	0,13
HCO ₃ (mEq/L)	-0,04	0,70
SaO ₂ (%)	0,16	0,17
Presencia de síntomas hipoventilación	0,14	0,23
Tc90 _{NIV} (%)*	0,25	0,03
SpO ₂ min _{NIV} NIV (%)*	-0,106	0,38
SpO ₂ med _{NIV} NIV (%)*	-0,185	0,12
pH _{NIV} *	-0,063	0,60
PaO ₂ _{NIV} (mmHg)*	-0,038	0,75
PaCO ₂ _{NIV} (mmHg)*	0,213	0,07
HCO ₃ _{NIV} (mEq/L)*	-0,001	0,99
SaO ₂ _{NIV} (%)*	-0,117	0,33

Spearman para variables categóricas. Pearson para variables continuas.

ALSFRS-R= escala funcional revisada de la ELA; FEV₁= flujo espiratorio forzado durante el primer segundo; % FEV₁ = valor predicho del FEV₁; FVC = capacidad vital forzada; %FVC (%) = valor predicho de la FVC; HCO₃ mEq/L= concentración de bicarbonato en sangre; IMC = índice de masa corporal; NBS = *subscore* de la escala de afectación bulbar Norris; SaO₂ = saturación de oxígeno en sangre arterial. SpO₂med (%) = saturación media de oxígeno nocturno; SpO₂min (%) = saturación de oxígeno mínima nocturna; PaCO₂ (mmHg) = presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial;

PaO_2 (mmHg) = presión parcial de oxígeno en sangre arterial; PCF (L/s) = flujo pico de tos; PCF_{MIC} (L/s) = PCF con capacidad inspiratoria máxima; PCF_{MI-E} (L/s) = PCF con in-exuflación mecánica; PE_{max} (cmH₂O) = presión espiratoria máxima; % PE_{max} = presión espiratoria máxima predicha; PI_{max} (cmH₂O) = presión espiratoria máxima; % PI_{max} = valor predicho de PI_{max} ; Tc90% = porcentaje de tiempo nocturno con saturación de oxígeno inferior al 90%.

*Variables medidas después de VNI.

Tabla 28. Factores predictivos de la persistencia de síntomas de hipoventilación con VNI. Regresión logística univariante.

	OR (95% IC)	<i>p</i>
Hombre/mujer	0,41 (0,09-1,75)	0,23
Edad (años)	1,01 (0,92-1,08)	0,98
IMC (Kg/m²)	0,92 (0,76-1,12)	0,43
Inicio espinal	0,48 (0,12-1,88)	0,29
ALSFRS-R	0,96 (0,88-1,06)	0,48
NBS	0,92 (0,85-0,99)	0,03
FVC (L)	0,64 (0,25-1,60)	0,34
%FVC (%)	0,99 (0,96-1,02)	0,81
FEV₁ (L)	0,59 (0,19-1,81)	0,36
%FEV₁ (%)	0,99 (0,97-1,02)	0,90
FEV₁/FVC	1,01 (0,94-1,07)	0,76
MIC (L)	0,42 (0,14-1,27)	0,12
PCF (L/s)	0,84 (0,55-1,27)	0,42
PCF_{MIC} (L/s)	0,79 (0,53-1,18)	0,25
PCF_{MI-E} (L/s)	0,41 (0,17-0,99)	0,04
PI_{max} (cmH₂O)	1,00 (0,97-1,03)	0,62
%PI_{max} (%)	0,99 (0,96-1,02)	0,85
PE_{max} (cmH₂O)	0,99 (0,98-1,01)	0,65
%PE_{max} (%)	0,98 (0,95-1,01)	0,44
Tc90 (%)	0,99 (0,96-1,01)	0,41
SpO₂min (%)	1,01 (0,94-1,08)	0,78
SpO₂med (%)	1,13 (0,88-1,45)	0,33
pH	9E+008 (1,10-8E+017)	0,04
PaO₂ (mmHg)	1,01 (0,96-1,06)	0,54
PaCO₂ (mmHg)	0,93 (0,85-1,02)	0,13
HCO₃ (mEq/L)	0,95 (0,77-1,19)	0,7
SaO₂ (%)	1,28 (0,89-1,83)	0,17
presencia de síntomas de hipoventilación	0,28 (0,03-2,44)	0,25

Tc90_{VNI} (%)*	1,13(0,99-1,29)	0,05
Sp O₂ min_{VNI} (%)*	0,92 (0,76-1,10)	0,37
Sp O₂ med_{VNI} (%)*	0,67 (0,40-1,12)	0,12
pH_{VNI}*	0,00 (0,00-1648796)	0,59
PaO_{2VNI} (mmHg)*	0,98 (0,92-1,05)	0,74
PaCO_{2VNI} (mmHg)*	1,14 (0,98-1,33)	0,07
HCO_{3VNI} (mEq/L)*	0,99 (0,78-1,26)	0,99
SaO_{2VNI}(%)*	0,80 (0,52-1,24)	0,32

Spearman para variables categóricas. Pearson para variables continuas.

ALSFRS-R= escala funcional revisada de la ELA; FEV₁= flujo espiratorio forzado durante el primer segundo; % FEV₁ = valor predicho del FEV₁; FVC = capacidad vital forzada; %FVC (%) = valor predicho de la FVC; HCO₃ mEq/L= concentración de bicarbonato en sangre; IMC = índice de masa corporal; NBS = *subscore* de la escala de afectación bulbar Norris; PaCO₂ (mmHg) = presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial; PaO₂ (mmHg) = presión parcial de oxígeno en sangre arterial; PCF (L/s)= flujo pico de tos; PCF_{MIC} (L/s) = PCF con capacidad inspiratoria máxima; PCF_{MI-E} (L/s) = PCF con in-exuflación mecánica; PEmax (cmH₂O) = presión espiratoria máxima; %PEmax = presión espiratoria máxima predicha; PImax (cmH₂O) = presión espiratoria máxima; %PImax = valor predicho de PImax; SaO₂ = saturación de oxígeno en sangre arterial. SpO₂med (%) = saturación media de oxígeno nocturno; SpO₂min (%) = saturación de oxígeno mínima nocturna; Tc90% = porcentaje de tiempo nocturno con saturación de oxígeno inferior al 90%.

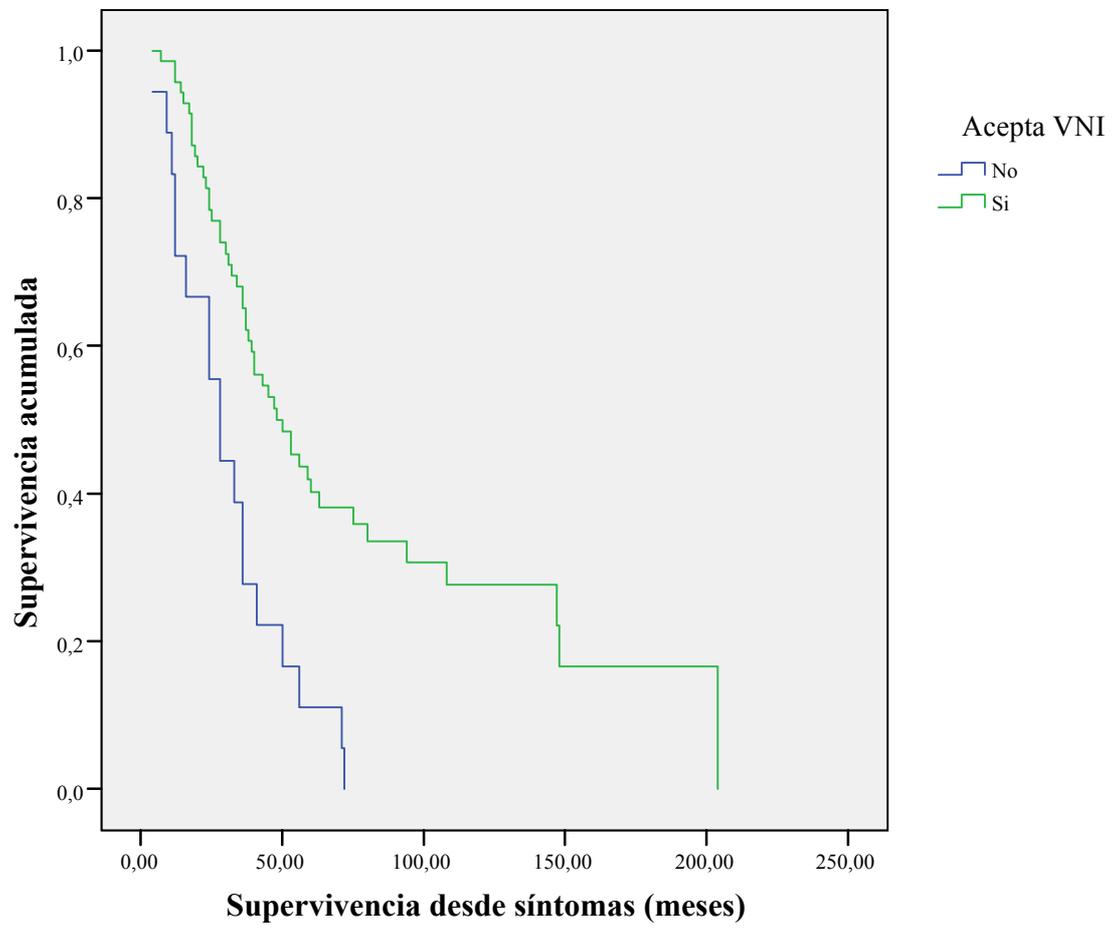
*Variables medidas después de VNI.

Tabla 29. Factores predictivos de la persistencia de síntomas de hipoventilación con la VNI. Regresión logística multivariante.

	OR (95% IC)	<i>p</i>
NBS	0,94 (0,86-1,02)	0,14
PCF_{MI-E} (L/s)	0,63 (0,26-1,5)	0,30
pH	4E+007 (0,01-1E+017)	0,11

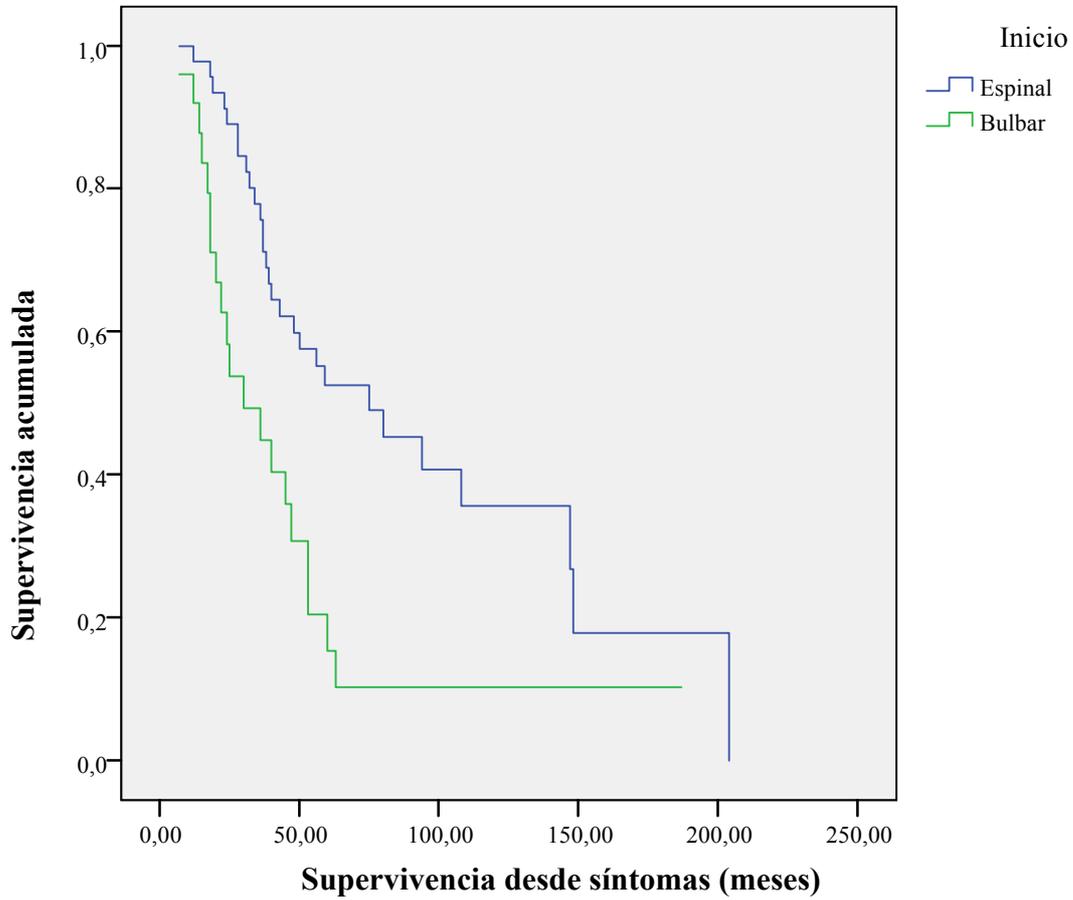
NBS = *subscore* de la escala de afectación bulbar Norris; PCF_{MI-E} (L/s) = PCF con in-
exuflación mecánica.

Fig 1. Supervivencia en meses desde el inicio de la enfermedad según la aplicación de la VNI.



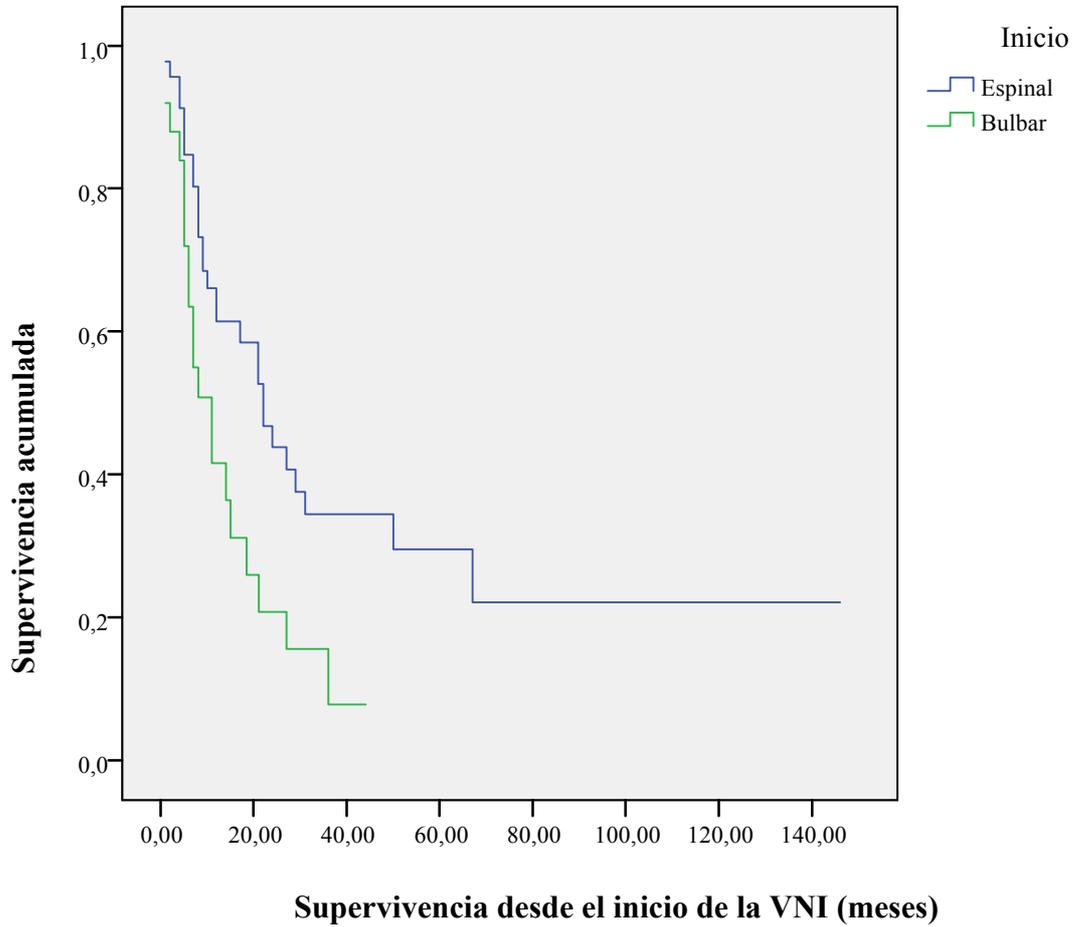
$p = 0,00$

Fig 2. Supervivencia en meses desde el inicio de la enfermedad en pacientes que aceptan la VNI. Espinal versus bulbar.



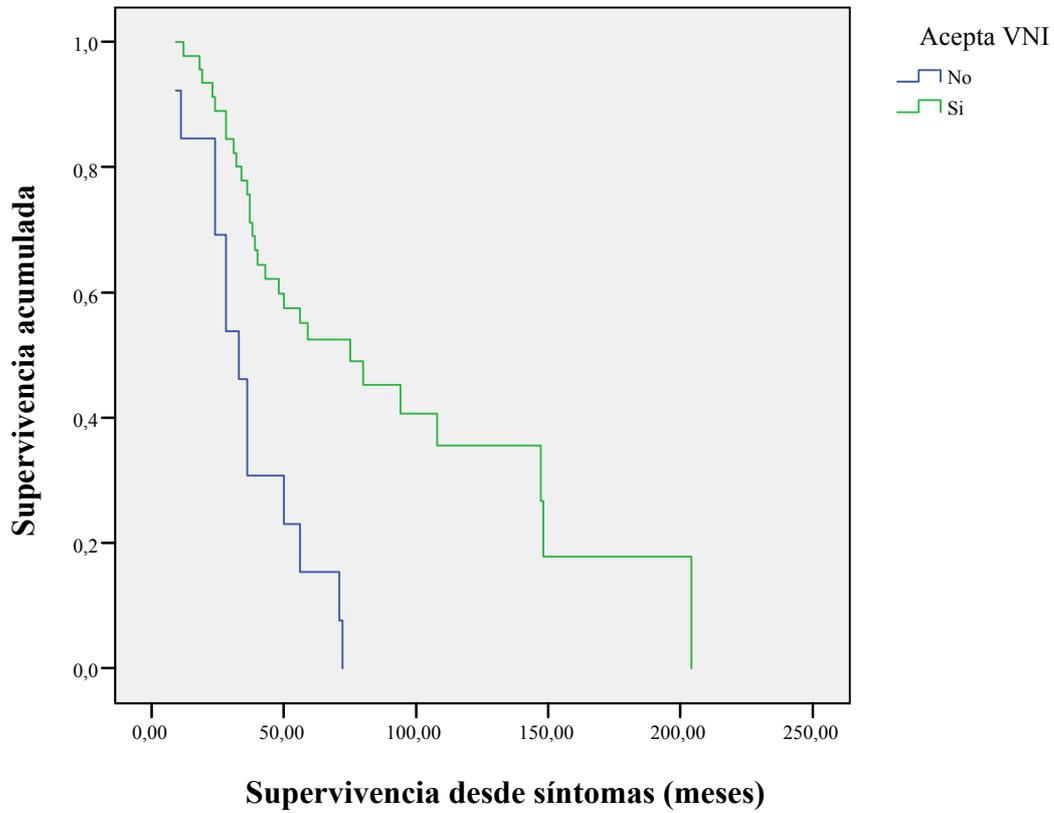
$p = 0,00$

Fig 3. Supervivencia en meses desde la VNI en pacientes con inicio espinal versus bulbar.



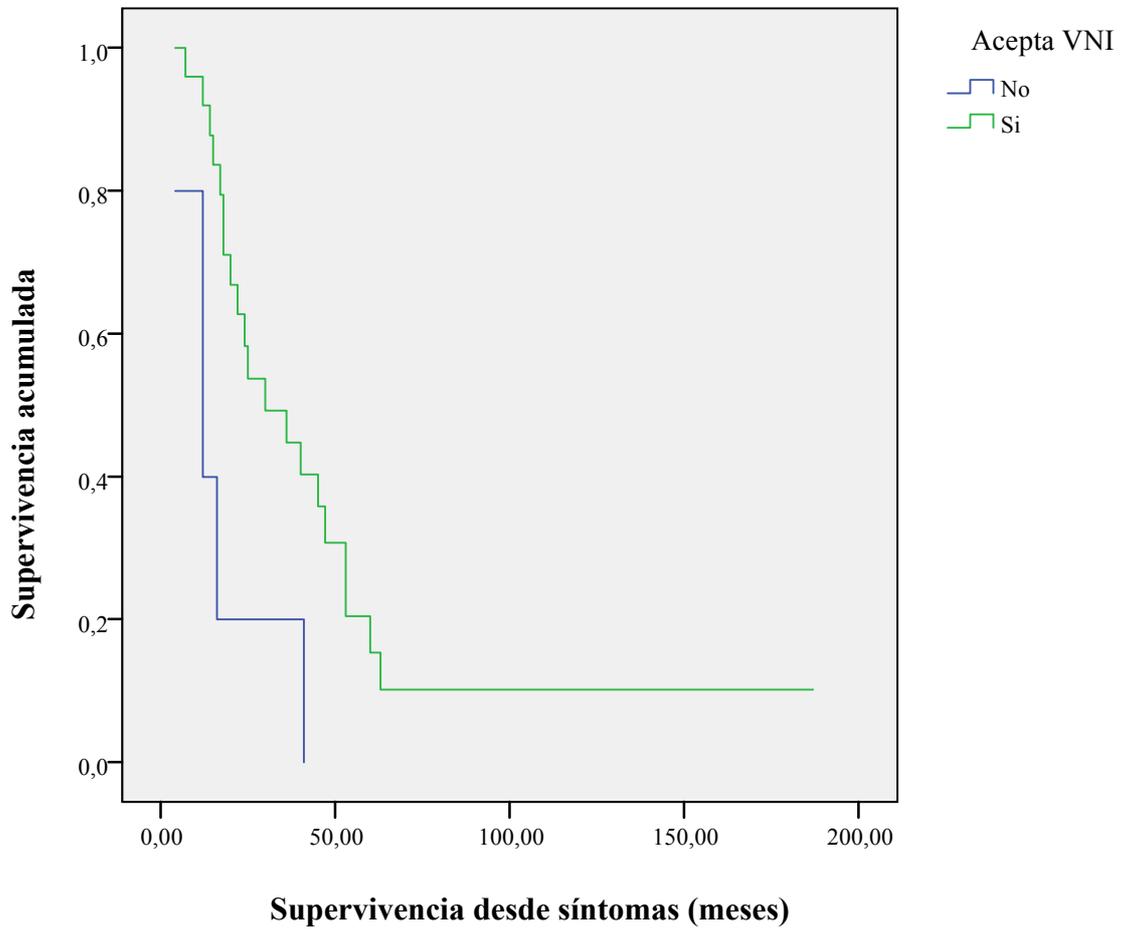
$p = 0,01$

Fig 4. Supervivencia en meses desde el inicio de la enfermedad en pacientes con inicio espinal: aceptan versus rechazan la VNI.



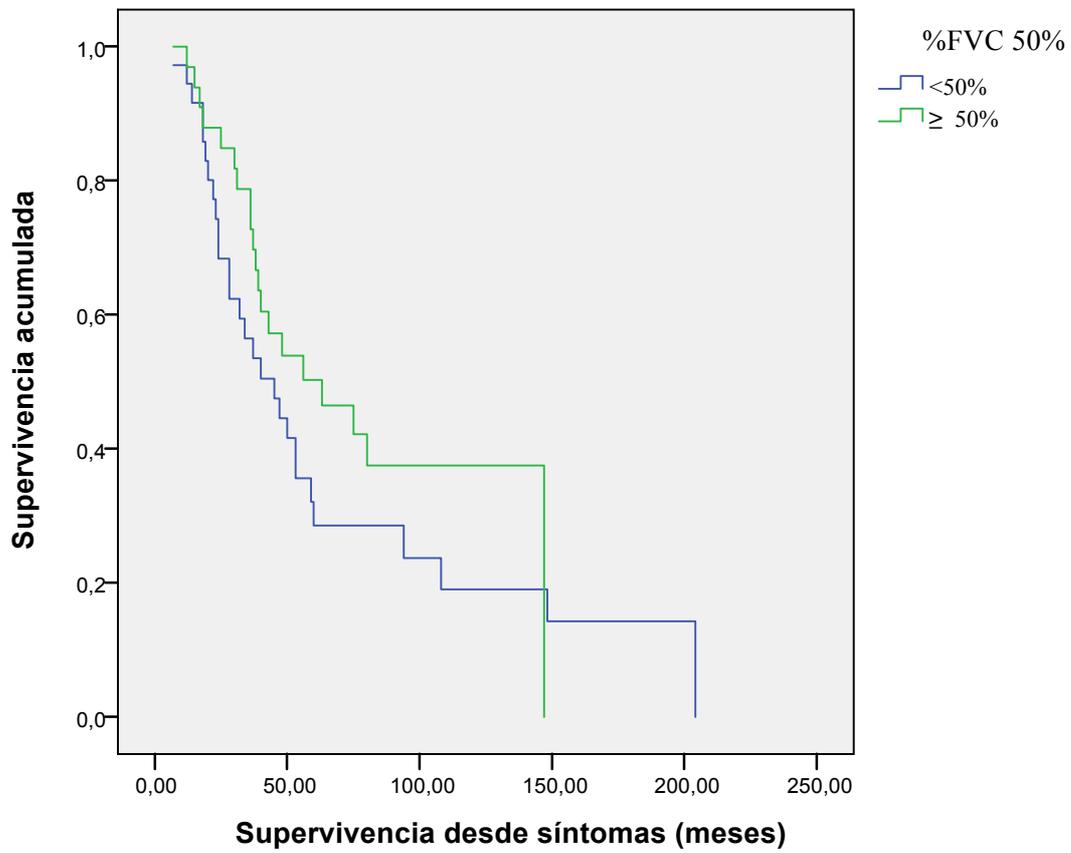
$p = 0,00$

Fig 5. Supervivencia en meses desde el inicio de la enfermedad en pacientes con inicio bulbar: aceptan versus rechazan la VNI.



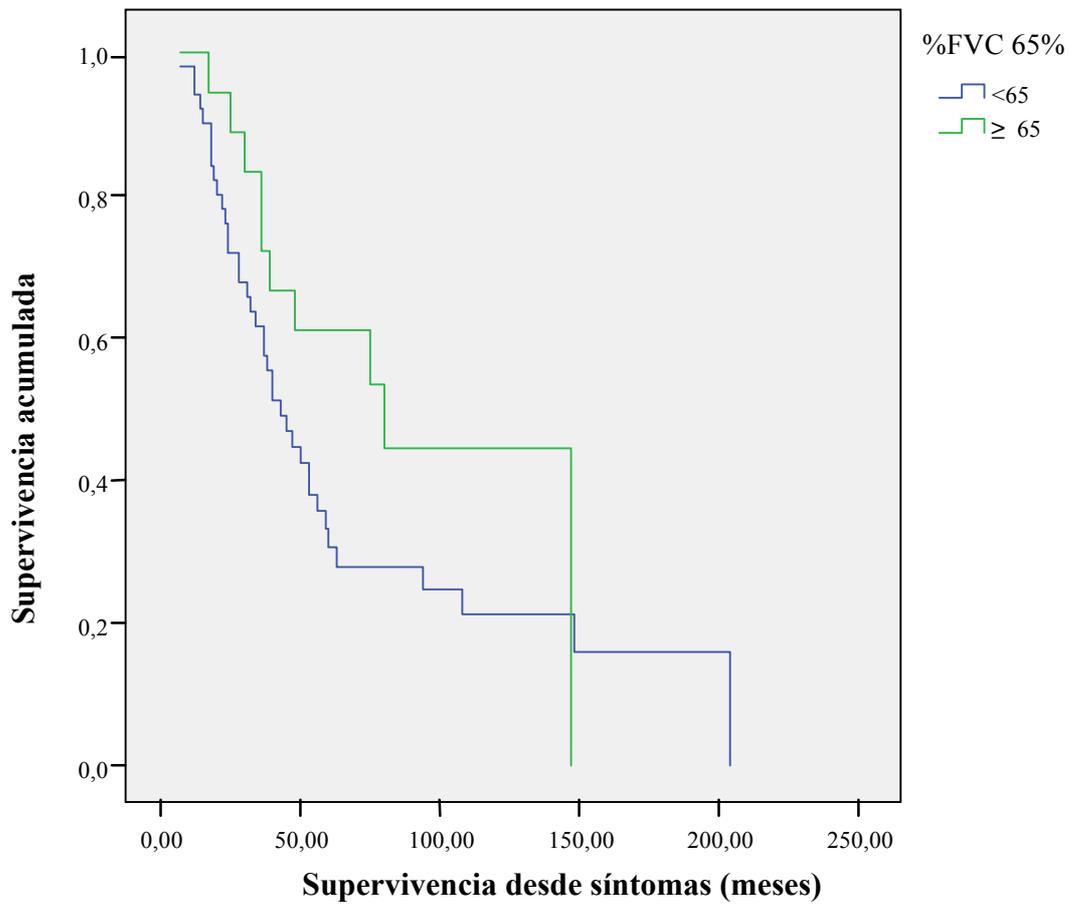
$p = 0,00$

Fig 6. Supervivencia desde el inicio de la enfermedad con inicio de la VNI con FVC < 50% versus pacientes con FVC ≥ 50%.



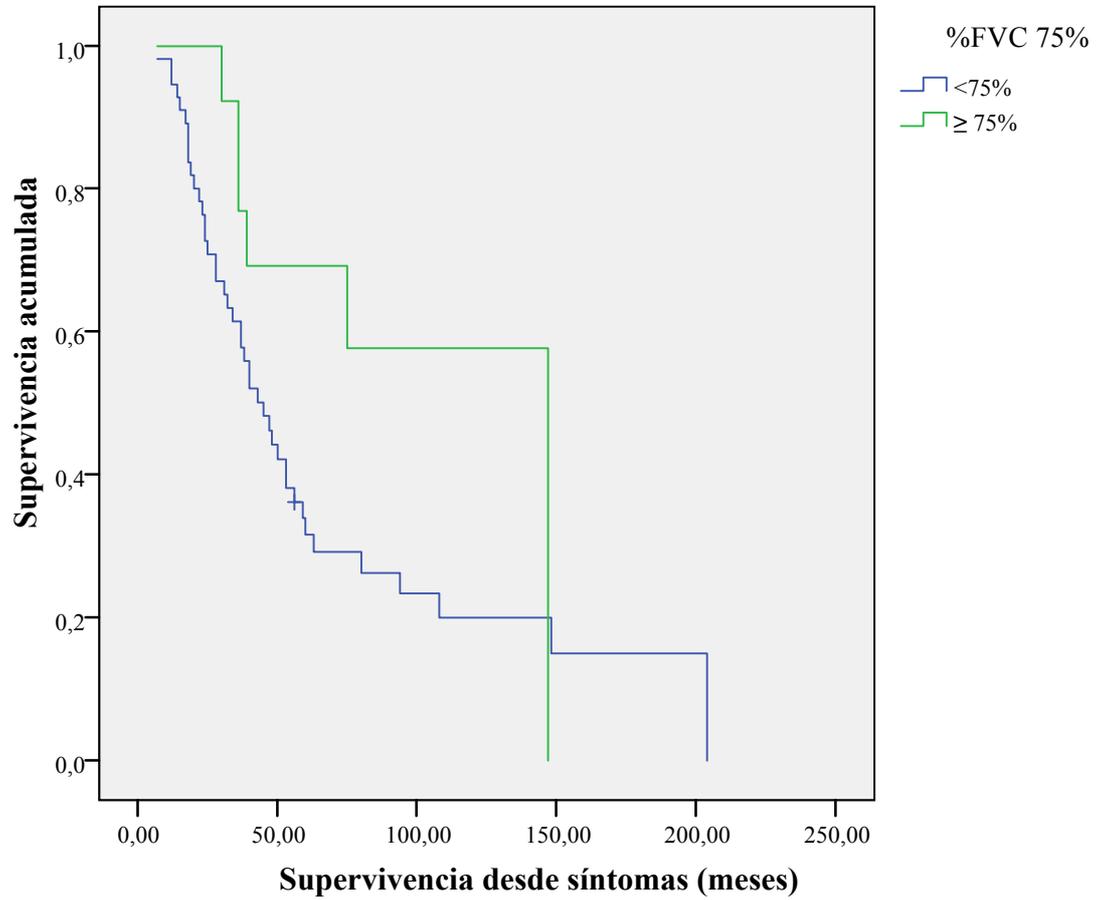
$p = 0,19$

Fig 7. Supervivencia desde el inicio de la enfermedad con inicio de la VNI con FVC < 65% versus pacientes con FVC ≥ 65%.



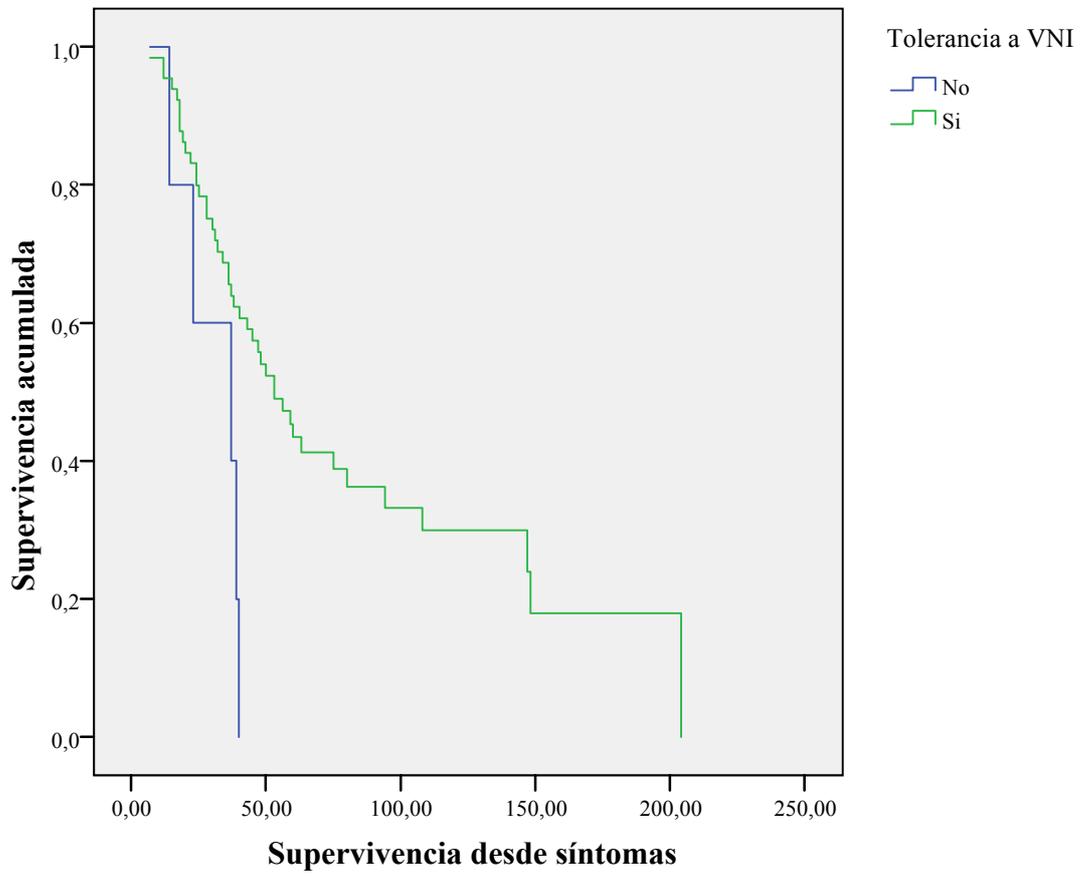
$p = 0,12$

Fig 8. Supervivencia desde el inicio de la enfermedad con inicio de la VNI con FVC < 75% versus pacientes con FVC ≥ 75%.



$p = 0,12$

Fig 9. Supervivencia en meses desde inicio de la enfermedad en pacientes tolerantes versus no tolerantes a la VNI.



$p = 0,01$

IX. REFERENCIAS

1. Goetz CG: Amyotrophic lateral sclerosis: early contributions of Jean-Martin Charcot. *Muscle Nerve* 2000;23:336-43.
2. Bergofsky EH: Respiratory failure in disorders of the thoracic cage. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:643-69.
3. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al: Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993;364:362.
4. Andersen PM, Nilsson P, Keranen ML, et al: Phenotypic heterogeneity in motor neuron disease patients with CuZn-superoxide dismutase mutations in Scandinavia. *Brain* 1997;120:1723-37.
5. Chance PF, Rabin BA, Ryan SG, et al: Linkage of the gene for an autosomal dominant form of juvenile amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 9q34. *Am J Hum Genet* 1998;62:633-40.
6. Jackson M, Al-Chalabi A, Enayat ZE, et al: Copper/zinc superoxide dismutase 1 and sporadic amyotrophic lateral sclerosis: analysis of 155 cases and identification of a novel insertion mutation. *Ann Neurol* 1997;42:803-7.
7. Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH, et al: Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain* 1995;118:707-19.
8. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, et al: Incidence and prevalence of ALS in Ireland, 1995-1997: a population-based study. *Neurology* 1999;52:504-9.
9. Rocchetti I, Taruscio D, Pierannunzio D. et al: Modeling delay to diagnosis for Amyotrophic lateral sclerosis: under reporting and incidence estimates. *BMC Neurol* 2012;12:160.
10. Lopez-Vega JM, Calleja J, Combarros O, et al: Motor neuron disease in Cantabria. *Acta Neurol Scand* 1988;77:1-5.

11. Veiga-Cabo J, Almazan-Isla J, Sendra-Gutierrez JM, et al: Differential features of motor neuron disease mortality in Spain. *Int J Epidemiol* 1997;26:1024-32.
12. Prieto Yerro, Martínez MT, Cortés Rubio JA, et al (Coords). Guía para la atención de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en España. Madrid: *Ministerio de Sanidad y Consumo de España*; 2007.
13. Perez T, Salachas F: Early nasal ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: impact on survival and quality of life (the VNP-SLA study). *Rev Mal Respir* 2003;20:589-98.
14. Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, et al: 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.
15. Lechtzin N, Wiener CM, Clawson L, et al: Hospitalization in amyotrophic lateral sclerosis: causes, costs, and outcomes. *Neurology* 2001;56:753-7.
16. Dubinsky R, Chen J, Lai SM. Trends in hospital utilization and outcome for patients with ALS: analysis of a large U.S. cohort. *Neurology* 2006;67:777-80.
17. Gil J, Funalot B, Verschueren A, et al: Causes of death amongst French patients with amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Eur J Neurol* 2008;15:1245-51.
18. Ambrosino N, Carpenè N, Gherardi M: Chronic respiratory care for neuromuscular diseases in adults. *Eur Respir J* 2009;34:444-51.
19. Aboussouan LS, Khan SU, Banerjee M, et al: Objective measures of the efficacy of noninvasive positive-pressure ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2001;24:403-9.
20. Aboussouan LS, Khan SU, Meeker DP, et al. Effect of noninvasive positive-pressure ventilation on survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Intern Med* 1997;127:450-3.

21. Bach JR. Amyotrophic lateral sclerosis: prolongation of life by noninvasive respiratory AIDS. *Chest* 2002;122:92-8.
22. Kleopa KA, Sherman M, Neal B, et al: Bipap improves survival and rate of pulmonary function decline in patients with ALS. *J Neurol Sci* 1999;164:82-8.
23. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, 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.
24. Pinto AC, Evangelista T, Carvalho M, et al: Respiratory assistance with a non-invasive ventilator (Bipap) in MND/ALS patients: survival rates in a controlled trial. *J Neurol Sci* 1995;129 Suppl:19-26.
25. Cazzolli PA, Oppenheimer EA et al: Home mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis: nasal compared to tracheostomy-intermittent positive pressure ventilation. *J Neurol Sci* 1996;139 Suppl:123-8.
26. Lyall RA, Donaldson N, Fleming T, et al. A prospective study of quality of life in ALS patients treated with noninvasive ventilation. *Neurology* 2001;57:153-6.
27. Bourke SC, Bullock RE, Williams TL, et al: Noninvasive ventilation in ALS: indications and effect on quality of life. *Neurology* 2003;61:171-7.
28. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, et al: Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2006;5:140-7.
29. Bach JR, Bianchi C, Aufiero E: Oximetry and indications for tracheotomy for amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 2004;126:1502-7.
30. Bourke SC, Gibson GJ: Sleep and breathing in neuromuscular disease. *Eur Respir J* 2002;19:1194-201.

31. Oppenheimer EA: Treating respiratory failure in ALS: the details are becoming clearer. *J Neurol Sci* 2003;209:1-4.
32. Arnulf I, Similowski T, Salachas F, et al: Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:849-56.
33. Millman RP, Kramer NR: Sleep disorders and outpatient treatment of patients with pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 1996;2:507-12.
34. Corfield DR, Roberts CA, Griffiths MJ, et al: Sleep-related changes in the human 'neuromuscular' ventilatory response to hypoxia. *Respir Physiol* 1999;117:109-20.
35. Bye PT, Ellis ER, Issa FG, et al: Respiratory failure and sleep in neuromuscular disease. *Thorax* 1990;45:241-7.
36. Annane D, Quera-Salva MA, Lofaso F, et al: Mechanisms underlying effects of nocturnal ventilation on daytime blood gases in neuromuscular diseases. *Eur Respir J* 1999;13:157-62.
37. Morrell MJ, Shea SA, Adams L, et al: Effects of inspiratory support upon breathing in humans during wakefulness and sleep. *Respir Physiol* 1993;93:57-70.
38. Lyall RA, Donaldson N, Polkey MI, et al: Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2001;124:2000-13.
39. David WS, Bundlie SR, Mahdavi Z: Polysomnographic studies in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1997;152 Suppl 1:S29-35.
40. Labanowski M, Schmidt-Nowara W, Guilleminault C: Sleep and neuromuscular disease: frequency of sleep-disordered breathing in a neuromuscular disease clinic population. *Neurology* 1996;47:1173-80.

41. White JE, Drinnan MJ, Smithson AJ, Griffiths CJ, Gibson GJ: Respiratory muscle activity and oxygenation during sleep in patients with muscle weakness. *Eur Respir J* 1995;8:807-14.
42. Hukins CA, Hillman DR: Daytime predictors of sleep hypoventilation in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:166-70.
43. Smith PE, Calverley PM, Edwards RH: Hypoxemia during sleep in Duchenne muscular dystrophy. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:884-8.
44. Gay PC, Westbrook PR, Daube JR, Litchy WJ, Windebank AJ, Iverson R: Effects of alterations in pulmonary function and sleep variables on survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1991;66:686-94.
45. Pinto AC, Evangelista T, de Carvalho M, Paiva T, de Lurdes Sales-Luis M: Respiratory disorders in ALS: sleep and exercise studies. *J Neurol Sci* 1999;169:61-8.
46. Scano G, Gigliotti F, Duranti R, Gorini M, Fanelli A, Marconi G: Control of breathing in patients with neuromuscular diseases. *Monaldi Arch Chest Dis* 1993;48:87-91.
47. Vitacca M, Clini E, Facchetti D, Pagani M, Poloni M, Porta R, et al: Breathing pattern and respiratory mechanics in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Respir J* 1997;10:1614-21.
48. Fallat RJ, Jewitt B, Bass M, Kamm B, Norris FH: Jr. Spirometry in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 1979;36:74-80.
49. Lechtzin N, Rothstein J, Clawson L, Diette GB, Wiener CM: Amyotrophic lateral sclerosis: evaluation and treatment of respiratory impairment. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2002;3:5-13.

50. Lechtzin N, Wiener CM, Shade DM, Clawson L, Diette GB: Spirometry in the supine position improves the detection of diaphragmatic weakness in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 2002;121:436-42.
51. Hadjikitis S, Wiles CM: Venous serum chloride and bicarbonate measurements in the evaluation of respiratory function in motor neuron disease. *QJM* 2001;94:491-5.
52. Ganong WF, Martini L. Editorial: *Front Neuroendocrinol* 1997;18:100.
53. Stambler N, Charatan M, Cedarbaum JM: Prognostic indicators of survival in ALS. ALS CNTF Treatment Study Group. *Neurology* 1998;50:66-72.
54. Grupo de trabajo SEPAR. Normativa sobre el manejo de las complicaciones respiratorias de los pacientes con enfermedad neuromuscular. *Sociedad Española de Neumología y Cirugía torácica SEPAR* 2012. Ed Respira 2012.
55. Czaplinski A, Yen AA, Appel SH: Amyotrophic lateral sclerosis: early predictors of prolonged survival. *J Neurol* 2006;253:1428-36.
56. Similowski T, Attali V, Bensimon G, Salachas F, Mehiri S, Arnulf I, et al: Diaphragmatic dysfunction and dyspnoea in amyotrophic lateral sclerosis. *The Eur Respir J* 2000;15:332-7.
57. Sancho J, Servera E: Noninvasive ventilation for patients with neuromuscular disease and acute respiratory failure. *Chest* 2008;133:314-5.
58. Servera E, Sancho J: Non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2006;5:291-2.
59. Servera E, Sancho J, Gomez-Merino E, Briones ML, Vergara P, Perez D, et al: Non-invasive management of an acute chest infection for a patient with ALS. *J Neurol Sci* 2003;209:111-3.
60. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al: Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011;377:942-55.

61. Rocha JA, Reis C, Simoes F, Fonseca J, Mendes Ribeiro J: Diagnostic investigation and multidisciplinary management in motor neuron disease. *J Neurol* 2005;252:1435-47.
62. 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* 2005;127:2132-8.
63. Hadjikoutis S, Wiles CM: Respiratory complications related to bulbar dysfunction in motor neuron disease. *Acta Neurol Scand.* 2001;103:207-13.
64. Ross MA, Miller RG, Berchert L, Parry G, Barohn RJ, Armon C, et al: Toward earlier diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: revised criteria. rhCNTF ALS Study Group. *Neurology* 1998;50:768-72.
65. Sancho J, Servera E, Diaz J, Marin J: Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in medically stable patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 2004;125:1400-5.
66. King M, Brock G, Lundell C: Clearance of mucus by simulated cough. *J Appl Physiol* 1985;58:1776-82.
67. Bach JR, Saporito LR: Criteria for extubation and tracheostomy tube removal for patients with ventilatory failure. A different approach to weaning. *Chest* 1996;110:1566-71.
68. Sancho J, Servera E, Diaz J, Marin J: Predictors of ineffective cough during a chest infection in patients with stable amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1266-71.
69. Lucas P. Ventilación mecánica no invasiva. *Monografías neumomadrid*. 1 ed.; 2007.
70. Diaz Lobato S, Gomez Mendieta MA, Mayoralas Allises S: Non-invasive mechanical ventilation?. *Arch Bronconeumol* 2001;37:52-3.

71. Mehta S, Hill NS: Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:540-77.
72. Hill NS: Clinical applications of body ventilators. *Chest* 1986;90:897-905.
73. Alba A PL, Kaplan E, Baum J, Schultheiss M, Rugieri A, et al: 11/12:49-105. Long term pulmonary care in amyotrophic laterl sclerosis. *Respir Ther* 1976;11:56.
74. Goldstein RS, De Rosie JA, Avendano MA, Dolmage TE: Influence of noninvasive positive pressure ventilation on inspiratory muscles. *Chest* 1991;99:408-15.
75. Bach JR, Alba AS: Management of chronic alveolar hypoventilation by nasal ventilation. *Chest* 1990;97:52-7.
76. Barbe F, Quera-Salva MA, de Lattre J, Gajdos P, Agusti AG: Long-term effects of nasal intermittent positive-pressure ventilation on pulmonary function and sleep architecture in patients with neuromuscular diseases. *Chest* 1996;110:1179-83.
77. Piper AJ, Sullivan CE: Effects of long-term nocturnal nasal ventilation on spontaneous breathing during sleep in neuromuscular and chest wall disorders. *Eur Respir J* 1996;9:1515-22.
78. Ellis ER, Bye PT, Bruderer JW, Sullivan CE: Treatment of respiratory failure during sleep in patients with neuromuscular disease. Positive-pressure ventilation through a nose mask. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:148-52.
79. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. *Chest* 1999;116:521-34.
80. Czaplinski A, Yen AA, Appel SH: Forced vital capacity (FVC) as an indicator of survival and disease progression in an ALS clinic population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:390-2.

81. Melo J, Homma A, Iturriaga E, Frierson L, Amato A, Anzueto A, et al: Pulmonary evaluation and prevalence of non-invasive ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a multicenter survey and proposal of a pulmonary protocol. *J Neurol Sci* 1999;169:114-7.
82. Fromageot C, Lofaso F, Annane D, Falaize L, Lejaille M, Clair B, et al: Supine fall in lung volumes in the assessment of diaphragmatic weakness in neuromuscular disorders. *Arch Phys Med Rehabil* 2001;82:123-8.
83. Jackson CE, Rosenfeld J, Moore DH, Bryan WW, Barohn RJ, Wrench M, et al: A preliminary evaluation of a prospective study of pulmonary function studies and symptoms of hypoventilation in ALS/MND patients. *J Neurol Sci* 2001;191:75-8.
84. Kimura K, Tachibana N, Kimura J, Shibasaki H: Sleep-disordered breathing at an early stage of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1999;164:37-43.
85. De Carvalho M, Costa J, Pinto S, Pinto A: Percutaneous nocturnal oximetry in amyotrophic lateral sclerosis: periodic desaturation. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10:154-61.
86. Atalaia A, De Carvalho M, Evangelista T, Pinto A: Sleep characteristics of amyotrophic lateral sclerosis in patients with preserved diaphragmatic function. *Amyotroph Lateral Scler* 2007;8:101-5.
87. Sliwinski P, Lagosz M, Gorecka D, Zielinski J: The adequacy of oxygenation in COPD patients undergoing long-term oxygen therapy assessed by pulse oximetry at home. *Eur Respir J* 1994;7:274-8.
88. Boysen PG, Block AJ, Wynne JW, Hunt LA, Flick MR: Nocturnal pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1979;76:536-42.

89. Fletcher EC, Luckett RA, Miller T, Costarangos C, Kutka N, Fletcher JG: Pulmonary vascular hemodynamics in chronic lung disease patients with and without oxyhemoglobin desaturation during sleep. *Chest* 1989;95:757-64.
90. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980;93:391-8.
91. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet*. 1981 Mar 28;1(8222):681-6.
92. Timms RM, Khaja FU, Williams GW: Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1985;102:29-36.
93. Elman LB, Siderowf AD, McCluskey LF: Nocturnal oximetry: utility in the respiratory management of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil* 2003;82:866-70.
94. Pinto A, de Carvalho M, Evangelista T, Lopes A, Sales-Luis L: Nocturnal pulse oximetry: a new approach to establish the appropriate time for non-invasive ventilation in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2003;4:31-5.
95. Polkey MI, Lyall RA, Green M, Nigel Leigh P, Moxham J: Expiratory muscle function in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:734-41.
96. Lechtzin N: Respiratory effects of amyotrophic lateral sclerosis: problems and solutions. *Respir Care* 2006;51:871-81.
97. Schmidt EP, Drachman DB, Wiener CM, Clawson L, Kimball R, Lechtzin N: Pulmonary predictors of survival in amyotrophic lateral sclerosis: use in clinical trial design. *Muscle Nerve*. 2006 Jan;33:127-32.

98. Lechtzin N, Shade D, Clawson L, Wiener CM: Supramaximal inflation improves lung compliance in subjects with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 2006;129:1322-9.
99. Carratu P, Spicuzza L, Cassano A, Maniscalco M, Gadaleta F, Lacedonia D, et al: Early treatment with noninvasive positive pressure ventilation prolongs survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis patients with nocturnal respiratory insufficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:10.
100. Gruis KL, Brown DL, Schoennemann A, Zebarah VA, Feldman EL: Predictors of noninvasive ventilation tolerance in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2005;32:808-11.
101. Gruis KL, Chernew ME, Brown DL: The cost-effectiveness of early noninvasive ventilation for ALS patients. *BMC Health Serv Res* 2005;5:58.
102. Lo Coco D, Marchese S, Pesco MC, La Bella V, Piccoli F, Lo Coco A: Noninvasive positive-pressure ventilation in ALS: predictors of tolerance and survival. *Neurology* 2006;67:761-5.
103. Lechtzin N, Scott Y, Busse AM, Clawson LL, Kimball R, Wiener CM: Early use of non-invasive ventilation prolongs survival in subjects with ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 2007;8:185-8.
104. Leonardis L, Dolenc Groselj L, Vidmar G: Factors related to respiration influencing survival and respiratory function in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective study. *Eur J Neurol* 2012;19:1518-24.
105. Brooks BR et al: El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci* 1994;124:96-107.

106. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, 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* 1999;169:13-21.
107. Norris FH, Jr., Calanchini PR, Fallat RJ, Panchari S, Jewett B: The administration of guanidine in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1974;24:721-8.
108. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC: Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993;16:5-40.
109. Black LF, Hyatt RE: Maximal respiratory pressures: Normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 1969;99:696-702
110. Morales P, Sanchis J, Cordero PJ, Diez JL: Maximum static respiratory pressures in adults. The reference values for a Mediterranean Caucasian population. *Arch Bronconeumol* 1997;33:213-9.
111. Bach JR: Mechanical insufflation-exsufflation. Comparison of peak expiratory flows with manually assisted and unassisted coughing techniques. *Chest* 1993;104:1553-62.
112. Gomez-Merino E, Sancho J, Marin J, Servera E, Blasco ML, Belda FJ, et al: Mechanical insufflation-exsufflation: pressure, volume, and flow relationships and the adequacy of the manufacturer's guidelines. *Am J Phys Med Rehabil* 2002;81:579-83.
113. Barberà J.A GJ, Casan P, Burgos F. Manual Separ de procedimientos. Módulo 3. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar. Gasometría Arterial. *SEPAR* 2002; 67-77.

114. Murray. Gas exchange and oxygen transport. In: Co WS, editor. *Murray*. Philadelphia; 1986; 173.
115. Ishikawa Y. Manual for the care of patients using Noninvasive Ventilation in neuromuscular disorders. *Inc. Jpc*, editor. Japan 2004.
116. Kang SW, Bach JR: Maximum insufflation capacity: vital capacity and cough flows in neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil* 2000;79:222-7.
117. Kang SW, Bach JR: Maximum insufflation capacity. *Chest* 2000;118:61-5.
118. Servera E, Sancho J, Zafra MJ: Cough and neuromuscular diseases. Noninvasive airway secretion management. *Arch Bronconeumol* 2003;39:418-27.
119. Schiffman PL, Belsh JM: Pulmonary function at diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Rate of deterioration. *Chest* 1993 Feb;103:508-13.
120. Lo Coco D, Marchese S, Corrao S, Cettina Pesco M, La Bella V, Piccoli F, et al: Development of chronic hypoventilation in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Respir Med* 2006;100:1028-36.
121. Ferguson KA, Strong MJ, Ahmad D, George CF: Sleep-disordered breathing in amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 1996;110:664-9.
122. Mitsumoto H, Ulug AM, Pullman SL, Gooch CL, Chan S, Tang MX, et al: Quantitative objective markers for upper and lower motor neuron dysfunction in ALS. *Neurology* 2007;68:1402-10.
123. Winhammar JM, Rowe DB, Henderson RD, Kiernan MC: Assessment of disease progression in motor neuron disease. *Lancet Neurol* 2005;4:229-38.
124. Gordon PH, Miller RG, Moore DH: ALSFRS-R. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004;5 Suppl 1:90-3.

125. Kaufmann P, Levy G, Thompson JL, Delbene ML, Battista V, Gordon PH, et al: The ALSFRS_r predicts survival time in an ALS clinic population. *Neurology* 2005;64(1):38-43.
126. Volanti P, Cibella F, Sarva M, De Cicco D, Spanevello A, Mora G, et al: Predictors of non-invasive ventilation tolerance in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2011;303:114-8.
127. Gonzalez-Bermejo J, Perrin C, Janssens JP, Pepin JL, Mroue G, Leger P, et al: Proposal for a systematic analysis of polygraphy or polysomnography for identifying and scoring abnormal events occurring during non-invasive ventilation. *Thorax* 2012;67:546-52.
128. Atkeson AD, RoyChoudhury A, Harrington-Moroney G, Shah B, Mitsumoto H, Basner RC: Patient-ventilator asynchrony with nocturnal noninvasive ventilation in ALS. *Neurology* 2011;77:549-55.
129. Peysson S, Vandenberghe N, Philit F, Vial C, Petitjean T, Bouhour F, et al: Factors predicting survival following noninvasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Neurol* 2008;59:164-71.
130. Chio A, Calvo A, Ghiglione P, Mazzini L, Mutani R, Mora G: Tracheostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a 10-year population-based study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1141-3.
131. Hayashi H, Oppenheimer EA: ALS patients on TPPV: totally locked-in state, neurologic findings and ethical implications. *Neurology* 2003;61:135-7.
132. 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* 2007;132:64-9.

133. Vianello A, Arcaro G, Palmieri A, Ermani M, Braccioni F, Gallan F, et al: Survival and quality of life after tracheostomy for acute respiratory failure in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Crit Care* 2011;26:329 e7-14.
134. Shimizu T, Hayashi H, Kato S, Hayashi M, Tanabe H, Oda M: Circulatory collapse and sudden death in respirator-dependent amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1994;124:45-55.
135. Shimizu T, Kato S, Hayashi M, Hayashi H, Tanabe H: Amyotrophic lateral sclerosis with hypertensive attacks: blood pressure changes in response to drug administration. *Clin Auton Res* 1996;6:241-4.
136. Hecht MJ, Brown CM, Mittelhamm F, Werner D, Heuss D, Neundorfer B, et al: Increased hypoxic blood pressure response in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2003;213:47-53.
137. Karlsborg M, Andersen EB, Wiinberg N, Gredal O, Jorgensen L, Mehlsen J: Sympathetic dysfunction of central origin in patients with ALS. *Eur J Neurol* 2003;10:229-34.
138. Shindo K, Tsunoda S, Shiozawa Z: Microneurographic analysis of muscle sympathetic nerve activity in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Auton Res* 1993;3:131-5.
139. Shindo K, Tsunoda S, Shiozawa Z: Increased sympathetic outflow to muscles in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a comparison with other neuromuscular patients. *J Neurol Sci* 1995;134:57-60.
140. Baltadzhieva R, Gurevich T, Korczyn AD: Autonomic impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2005;18:487-93.
141. Hilz MJ, Hecht MJ, Mittelhamm F, Neundorfer B, Brown CM: Baroreflex stimulation shows impaired cardiovagal and preserved vasomotor function in early-

stage amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2002;3:137-44.

142. Oey PL, Vos PE, Wieneke GH, Wokke JH, Blankestijn PJ, Karemaker JM: Subtle involvement of the sympathetic nervous system in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2002;25:402-8.

143. Sachs C, Conradi S, Kaijser L: Autonomic function in amyotrophic lateral sclerosis: a study of cardiovascular responses. *Acta Neurol Scand* 1985;71:373-8.

144. Iwanaga K, Wakabayashi K, Honma Y, Takahashi H: Amyotrophic lateral sclerosis: occurrence of Bunina bodies in the locus ceruleus pigmented neurons. *Clin Neuropathol* 1997;16:23-6.

145. Konno H, Yamamoto T, Iwasaki Y, Iizuka H: Shy-Drager syndrome and amyotrophic lateral sclerosis. Cytoarchitectonic and morphometric studies of sacral autonomic neurons. *J Neurol Sci* 1986;73:193-204.

146. Pinto S, Pinto A, De Carvalho M: Decreased heart rate variability predicts death in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2012;46:341-5.

147. Gruis KL, Brown DL, Lisabeth LD, Zebarah VA, Chervin RD, Feldman EL: Longitudinal assessment of noninvasive positive pressure ventilation adjustments in ALS patients. *J Neurol Sci* 2006 15;247:59-63.

148. Chadda K, Clair B, Orlikowski D, Macadoux G, Raphael JC, Lofaso F: Pressure support versus assisted controlled noninvasive ventilation in neuromuscular disease. *Neurocrit Care* 2004;1:429-34.

149. Annane D, Orlikowski D, Chevret S, Chevrolet JC, Raphael JC: Nocturnal mechanical ventilation for chronic hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD001941.