



**Universitat de les
Illes Balears**

Nutrición enteral precoz a través de gastrostomía en
pacientes con esclerosis lateral amiotrófica.

Complicaciones, calidad de vida y mortalidad

M^a Victoria García Zafra

(Dra. en Medicina, 2014, Universidad de Murcia)

Memoria del Trabajo Final de Máster

Máster Universitario en Nutrición y Alimentación Humana

de la

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS

Mayo, 2017

Firmas

Autor _____ [Fecha]

Certificado _____ [Nombre]
Tutor del Trabajo

Certificado _____ [Nombre]
Cotutor del Trabajo

Aceptado _____ [Nombre]
Director del Máster Universitario en Nutrición y Alimentación Humana

Contenido

Resumen.....	4
Abstract.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
Esclerosis lateral amiotrófica.....	6
Definición.....	6
Epidemiología.....	6
Etiología.....	7
Etiopatogenia.....	7
Cuadro clínico.....	7
Diagnóstico.....	8
Funcionalidad.....	9
Desnutrición y ELA.....	9
Causas.....	9
Diagnóstico.....	12
Tratamiento nutricional.....	13
Suplementación por vía oral.....	13
Nutrición enteral a través de gastrostomía.....	13
IMC y dislipemia en ELA.....	14
OBJETIVOS.....	16
MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
Diseño del estudio.....	17
Características del centro.....	17
Criterios de inclusión.....	17
Criterios de exclusión.....	18
Selección de sujetos.....	18
Colocación de la gastrostomía.....	19
Soporte nutricional.....	19
Variables e instrumentos de medida.....	20
Test de disfagia.....	21
Calidad de vida.....	21

Complicaciones de la gastrostomía.....	22
Complicaciones de la nutrición enteral.....	23
Otras variables incluidas en el estudio.....	23
Seguimiento de los pacientes.....	23
RESULTADOS.....	25
Análisis estadístico.....	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	27
INFORMACIÓN GENERAL.....	34
SOLICITUD DE EVALUACIÓN ÉTICA AL INSTITUTO MURCIANO DE INVESTIGACIÓN BIOSANITARIA	34
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	36
POLÍTICA DE USO Y PRESENTACIÓN DE DATOS	37
ANEXO I. FIRMA DEL PROTOCOLO Y COMPROMISO DEL IP	39
ANEXO II. COMPROMISO INVESTIGADORES COLABORADORES.....	40
ANEXO III. AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO POR EL JEFE DE SERVICIO/UNIDAD	41
En relación al estudio titulado ANEXO I. CONSENTIMIENTO INFORMADO	41
ANEXO IV. FIRMA DEL PROTOCOLO Y COMPROMISO DEL IP	43
ANEXO V. COMPROMISO INVESTIGADORES COLABORADORES.....	44
ANEXO VI. AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO POR EL JEFE DE SERVICIO/UNIDAD	45
ANEXO VII. REGISTRO DIETÉTICO DE 24 HORAS.....	46
ANEXO VIII. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA EUROQOL-5D.....	48

Resumen.

Introducción. La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es la forma más frecuente de enfermedad progresiva de motoneurona y se caracteriza por una parálisis progresiva y un fallo respiratorio que conduce a la muerte entre el tercer y quinto año después del diagnóstico. La prevalencia de desnutrición varía en los estudios entre un 16% y un 53%. Un IMC bajo afecta negativamente la progresión de la enfermedad y por tanto la supervivencia en pacientes con ELA. A pesar de que la gastrostomía es un procedimiento sin grandes complicaciones y que se ha demostrado que niveles más elevados de IMC se relacionan con mayor supervivencia, actualmente la nutrición enteral a través de gastrostomía se coloca cuando la desnutrición es muy evidente.

Objetivos. Analizar el impacto de la nutrición enteral precoz a través de una gastrostomía radiológica sobre el peso y el IMC de los pacientes y su calidad de vida, evaluar la eficacia del tratamiento en la mortalidad a 12 meses y describir las complicaciones derivadas de la técnica. **Material y métodos:** ensayo clínico multicéntrico poblacional aleatorizado de diseño paralelo, fase IV no ciego. El grupo de intervención recibió nutrición enteral nocturna de forma precoz con una fórmula hipercalórica hiperproteica con fibra y el grupo control siguió con recomendaciones dietéticas y suplementación por vía oral. La duración del estudio fue de 12 meses durante los cuales se realizaron varias visitas en las que se realizó una valoración nutricional y evaluación de la calidad de vida. **Resultados:** En el análisis descriptivo de las variables cuantitativas se expresan los datos como medias (\pm desviación estándar). Los dos grupos serán comparados utilizando la X^2 del test exacto de Fisher para las variables discretas. Para la comparación de dos medias independientes con varianza homogénea o iguales se realizará la T de Student. Se llevará a cabo un análisis multivariante para detectar los factores asociados al mantenimiento o aumento del peso, la calidad de vida y la mortalidad.

Abstract.

Introduction. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is the most common form of progressive motoneuron disease and is characterized by progressive paralysis and respiratory failure that leads to death between the third and fifth year after diagnosis. The prevalence of malnutrition varies in studies between 16% and 53%. Low BMI adversely affects disease progression and therefore survival in patients with ALS. Although gastrostomy is a procedure without major complications and it has been shown that higher levels of BMI are associated with greater survival, currently enteral nutrition through gastrostomy is placed when malnutrition is very evident. **Goals.** To analyze the impact of early enteral nutrition through a radiological gastrostomy on the weight and BMI of the patients and their quality of life, to evaluate the effectiveness of the treatment in the mortality at 12 months and to describe the complications derived from the technique. **Material and methods:** randomized, multicenter, parallel-design, non-blind phase IV multicenter clinical trial. The intervention group received early nocturnal enteral nutrition with a hypercaloric hyperprotein formula with fiber and the control group continued with dietary recommendations and oral supplementation. The duration of the study was 12 months during which several visits were made in which a nutritional and quality of life assessment were performed. **Results:** In the descriptive analysis of the quantitative variables the data are expressed as means (\pm standard deviation). The two groups will be compared using Fisher's exact X^2 test for discrete variables. For the comparison of two independent means with homogeneous or equal variance, T Student will be performed. A multivariate analysis will be done to detect factors associated with maintenance or weight gain, quality of life and mortality.

INTRODUCCIÓN.

Esclerosis lateral amiotrófica.

Definición.

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA), también conocida como la enfermedad de Lou Gehrig's, enfermedad de Charcot y enfermedad de motoneurona, es la forma más frecuente de enfermedad progresiva de motoneurona.

La ELA se caracteriza por una parálisis progresiva y un fallo respiratorio que conduce a la muerte entre el tercer y quinto año después del diagnóstico (1).

Las neuronas motoras son las células nerviosas localizadas en el cerebro, el tallo del cerebro, y la médula espinal, que sirven como unidades de control y enlaces de comunicación vital entre el sistema nervioso y los músculos voluntarios del cuerpo. Los mensajes de las neuronas motoras cerebrales (llamadas neuronas motoras superiores) son transmitidos a las neuronas motoras en la médula espinal (llamadas neuronas motoras inferiores) y de allí a cada músculo en particular. En la ELA, tanto las neuronas motoras superiores como las inferiores se degeneran o mueren y dejan de enviar mensajes a los músculos. Imposibilitados de funcionar, los músculos gradualmente se debilitan y se gastan (atrofia) y se contraen (fasciculaciones). Eventualmente, se pierde la capacidad cerebral para entablar y controlar el movimiento voluntario.

Ya que la ELA afecta solamente las neuronas motoras, la enfermedad no deteriora la mente, personalidad, inteligencia o memoria de la persona. Tampoco afecta los sentidos de la vista, olfato, gusto, oído o tacto. Los pacientes generalmente mantienen el control de los músculos de los ojos y de las funciones de la vejiga y los intestinos.

Epidemiología.

La prevalencia actual de la ELA es de 5-10/100000 habitantes y su incidencia es de 1.5-2.5/100000 habitantes (2). En Europa y Estados Unidos, es más prevalente en hombres que en mujeres (3). Entre el 5-10% de los casos son formas familiares de la enfermedad heredadas de forma autosómica dominante (4).

Etiología.

Entre las causas de la enfermedad se han considerado algunos metales pesados como el aluminio, plomo y el mercurio (4), algunos pesticidas, virus humanos, inflamación (5) y la ausencia de factores neurotróficos así como la excesiva producción de anticuerpos dirigidos contra los nervios (6).

Etiopatogenia.

Los avances en el estudio del mecanismo por el que se produce la enfermedad se han dado gracias a la observación de las formas familiares y de la generación de modelos de ratones con ELA familiar a través de la mutación de la superóxido dismutasa tipo 1 (SOD1) (7), un complejo enzimático que tiene un papel protector en las células mediante la eliminación de radicales tóxicos y sustancias reactivas del oxígeno que son altamente citotóxicas (8). El déficit de esta enzima conlleva la acumulación de especies reactivas de oxígeno induciendo la apoptosis. El rol del estrés oxidativo en la patogénesis de la ELA también está apoyado por estudio de la alteración del metabolismo del hierro, encontrándose acúmulos de hierro en el cerebro confirmados en biopsias humanas (9).

Además dentro de todo este escenario patogénico, la acumulación extracelular de ácido glutámico tiene el rol más importante en la patogenia de la enfermedad (10). El exceso de ácido glutámico dispara la sobreestimulación de la amino-3-hidroxy-5-metil-4-isoxazolepropionato. Esta sobreestimulación parece ser tóxica para las neuronas, facilitando la entrada de calcio en las células y causando su exototoxicidad (11).

Cuadro clínico.

La presentación clínica de la ELA es variable y depende del tipo e inicio de la enfermedad (12). Se han descrito tres presentaciones clínicas relevantes según la localización de la motoneurona afectada:

1. Espinal. Esta forma causa parálisis y atrofia muscular que afecta a las extremidades, inicialmente a las manos y posteriormente al resto. Lo más relevante es la afectación de la musculatura respiratoria, lo que conlleva una mayor limitación de la capacidad vital funcional (CVF).

2. Sistema nervioso central. Las manifestaciones comienzan con aumento de los reflejos propioceptivos y espasticidad.

3. Bulbar. La afectación comienza por los pares craneales.

En los dos primeros casos finalmente se produce una afectación de los nervios craneales lo que conlleva la aparición de disfagia.

Diagnóstico.

No existe ningún marcador biológico para el diagnóstico positivo de ELA. Su diagnóstico se basa en los Criterios Diagnósticos de El Escorial (13).

El diagnóstico de ELA requiere:

A. La presencia de: o signos clínicos, neurofisiológicos o neuropatológicos de afectación de motoneurona inferior, o signos clínicos de afectación de motoneurona superior, y o los síntomas y los signos, constatados por la historia y exploración clínica, deben tener carácter progresivo, con afectación sucesiva de diferentes regiones anatómicas. Junto con B.

B. Ausencia de: o signos electrofisiológicos o patológicos de otras enfermedades que puedan explicar la afectación de motoneurona superior y/o motoneurona inferior, y o estudios de neuroimagen con lesiones que puedan explicar los signos clínicos y los hallazgos electrofisiológicos.

Dependiendo de la presencia de signos de afectación de unidad motora superior e inferior en las diferentes regiones (troncoencéfalo, médula cervical, dorsal y lumbosacra) se puede establecer las siguientes categorías diagnósticas:

1. ELA clínicamente definida
2. ELA clínicamente probable
3. ELA clínicamente probable apoyada por el laboratorio
4. ELA clínicamente posible
5. Sospecha clínica de ELA

Dado su mal pronóstico, deben evitarse los falsos positivos, informando al paciente solamente cuando el diagnóstico sea completamente seguro.

Funcionalidad

Se ha demostrado la validez de la escala de funcionalidad relacionada con la ELA y su relación con la mortalidad (14) además de haber sido validada en español con un α de Cronbach de 0.87 (15). Esta escala puntúa diferentes actividades de la vida cotidiana que reflejan la independencia o no del paciente.

Los ítem que se evalúan son:

- Función bulbar: lenguaje, salivación, tragar.
- Motricidad fina: Escritura, cortar alimentos y uso de cubiertos, adaptación a la gastrostomía, vestido e higiene.
- Motricidad gruesa: Girarse en la cama, andar o subir escaleras.
- Función respiratoria: Disnea, ortopnea e insuficiencia respiratoria.

Desnutrición y ELA.

La malnutrición está descrita como una pérdida de peso mayor del 10% o un IMC menor de 18.5Kg/m² (16), ambos además son considerados como predictores de la supervivencia en la enfermedad de ELA. La prevalencia de desnutrición varía entre los estudios entre un 16% y un 53%(17). Además la literatura evidencia que un IMC bajo afecta negativamente la progresión de la enfermedad y por tanto la supervivencia en pacientes con ELA. Los pacientes con ELA desnutridos tienen 7 veces más riesgo de muerte (18) (19) (20).

Causas.

Podemos distinguir varias causas de desnutrición en los pacientes con ELA; el hipermetabolismo, la atrofia muscular, la disfagia y las comorbilidades asociadas a la enfermedad como son las infecciones.

Hipermetabolismo y atrofia muscular.

Parece lógico pensar que los requerimientos nutricionales de una persona con ELA en la cual existe una denervación de los músculos, una reducción de la actividad física y una atrofia muscular sea menor, pero ocurre todo lo contrario, el 100% de los pacientes con ELA familiar y el 52% de aquellos con ELA esporádica (21) presenta un hipermetabolismo. Este fenómeno con la disminución de la ingesta y las dificultades en la deglución contribuyen a una malnutrición y pobre supervivencia en pacientes con ELA.

El hipermetabolismo se ha confirmado fundamentalmente por la medición del gasto energético basal (GEB). Pacientes con ELA revelan que su GEB es alrededor del 110% de lo normal. Esto se ha obtenido mediante estudios de calorimetría. La calorimetría mide la cantidad de calor eliminada o acumulada en un sistema. En el caso de los pacientes, representa la cantidad de calor producida por una persona mientras está encerrado en una habitación pequeña. El acceso a estas determinaciones es difícil y poco práctico.

La calorimetría indirecta es una herramienta utilizada con mayor frecuencia para calcular el gasto energético. Esta técnica utiliza el intercambio de gases, el consumo de oxígeno y la liberación de CO₂ para determinar el calor producido por los pacientes (21). Habitualmente los pacientes se sientan durante 20-30 minutos y se les estimula para que respiren normalmente y determinar el intercambio de gases. Esta es una herramienta no invasiva y simple pero no se utiliza con regularidad por el coste, la disponibilidad de los equipos y la tolerancia del paciente.

Son muchos los estudios que han comparado el GEB determinado por calorimetría indirecta y ecuaciones de GEB. Se recomienda la fórmula de Harris-Benedict (22) para la determinación teniendo en cuenta que hay que aumentar el resultado total en un 14-20% según los estudios (23).

El GEB representa la cantidad de energía necesaria para la homeostasis de las funciones normales del organismo, incluyendo la cardiorespiratoria, cerebral y del sistema nervioso central. Este no incluye la energía necesaria para la actividad física o la necesaria para la digestión de los alimentos (efecto térmico).

El hipermetabolismo que se da en los pacientes con ELA junto con la disminución del ejercicio físico y la atrofia muscular sugiere la presencia de un mecanismo subyacente que contribuya al gasto.

Existen varias hipótesis para explicarlo, una de las propuestas es que el incremento del trabajo requerido para mantener la forma postural y la función respiratoria, haga que la masa muscular consuma mayor energía (24).

Otra de las propuestas de explicación de este mecanismo es que existe un mayor consumo de la musculatura respiratoria (25), pero esto no parece ser del todo cierto puesto que cuando decrece la CVF no lo hace el GEB.

Por el contrario, la presencia de fasciculaciones, espasticidad o ambas sí que parece contribuir a un mayor GEB por aumento del tono muscular (26).

Además la genética parece influir en el hipermetabolismo puesto que como hemos mencionado antes las formas familiares consumen más calorías que aquellas esporádicas. Pero el mecanismo por el que se produce es desconocido todavía (27).

Finalmente, otra hipótesis es que las vísceras consuman más energía de la habitual en el contexto de tener una menor musculatura que consuma calorías.

Disfagia.

La disfagia se define como la dificultad para tragar y es la mayor causa de desnutrición en los pacientes con ELA. En las formas bulbares, la disfagia puede resultar de una afectación de diferentes nervios como el trigémino, facial, hipogloso, glossofaríngeo o el vago (28). En estadios iniciales de la ELA la disfagia y la disfunción lingual se asocian con una dificultad para controlar el bolo alimenticio y un retraso en la deglución lo que puede desencadenar un atragantamiento por acúmulo del bolo en el seno piriforme (29).

La disfagia está presente en el 45% de los pacientes con enfermedad bulbar en el diagnóstico y en el 81% de todas las presentaciones de ELA (3). El retraso y la debilidad de la capacidad oral finalmente resultan en una reducción de la ingesta calórica e hídrica por miedo a la tos o compromiso respiratorio.

Además, el tiempo necesario para alimentarse adecuadamente aumenta en comparación con personas sanas por lo que se produce mayor saciedad (19).

Cuando la disfagia no se trata adecuadamente, los pacientes con ELA padecen con frecuencia deshidratación, pérdida de peso y malnutrición.

Diagnóstico.

La malnutrición se puede medir utilizando diferentes métodos, incluyendo datos antropométricos como el IMC, el pliegue tricípital o la circunferencia media de brazo. Se ha observado que una reducción del peso de entre el 5-10% supone un compromiso nutricional y puede ser pronóstico de supervivencia (30). Desgraciadamente, este rango no ha sido validado en pacientes con ELA.

El uso del IMC de todas formas, como método para los pacientes con ELA es cuestionable por la presencia de atrofia muscular, la alteración de los requerimientos de energía y el edema por la inmovilidad. El peso y la estatura son útiles pero no nos dan información sobre la composición corporal. Estos cambios de composición pueden ser asesorados con herramientas como el pliegue tricípital, el dinamómetro o la circunferencia braquial. La circunferencia braquial se ha correlacionado con la CVF y el uso de la ventilación mecánica (31).

Los marcadores séricos son útiles para diferentes propósitos cuando se intenta hacer una valoración del estado nutricional de los pacientes con ELA. Algunos de ellos proporcionan información referente al estado nutricional actual mientras que otros se correlacionan con la progresión de la enfermedad y la supervivencia. Estos marcadores son la albúmina, la prealbúmina, la hemoglobina, el magnesio, el calcio, fósforo, zinc y cobre. La creatina se encuentra casi exclusivamente en el músculo en forma de creatina-fosfato. Su principal metabolito es la creatinina, la cual se puede medir tanto en plasma como en orina. Es por eso que la medición de creatinina es un indicador clínico para estimar la situación de la proteína muscular o somática. Dado que se considera que la excreción urinaria de la creatinina es bastante constante, se considera que es un valor de referencia útil en la práctica (existen tablas de referencia) y para determinarla se utiliza el índice creatinina/talla. Este último parámetro ha sido relacionado con la progresión de

la enfermedad y supervivencia puesto que se ha comprobado su relación con la depleción de músculo (19).

Tratamiento nutricional.

La intervención nutricional en estos pacientes se debe ajustar a los síntomas que padezca. Cuando la saciedad o la fatiga con la ingesta estén presentes, la dieta debe ser concentrada calóricamente, aumentando la proporción de grasas saludables, monoinsaturadas o poliinsaturadas (omega 3). Si el problema es la disfagia a sólidos o líquidos se deben realizar modificaciones de la textura utilizando espesantes si fuera necesario. Otra de las manifestaciones frecuentes en estos pacientes es el estreñimiento por lo que se debe recomendar una dieta rica en mezcla de fibras soluble e insoluble. Respecto a la composición de macronutrientes, las dietas deben aumentar la cantidad de proteínas (32).

Suplementación por vía oral.

No existen recomendaciones específicas del uso de suplementación por vía oral pero se acepta, que al igual que en otras enfermedades, cuando las recomendaciones de alimentación por vía oral mediante dieta natural no son suficientes para mantener el peso, se deben añadir suplementos por vía oral. No existe una fórmula específica para los pacientes con ELA pero se propone que se utilicen fórmulas hipercalóricas (mínimo de 1.5 kcal/ml), hiperproteicas y con mezcla de fibras (33).

Nutrición enteral a través de gastrostomía.

La nutrición enteral (NE) representa el tratamiento de elección en los pacientes con ELA, mientras que la nutrición parenteral está raramente indicada. La nutrición enteral suele administrarse en el domicilio del paciente y requiere de un acceso enteral para su administración (34). Habitualmente no se recomienda el uso de sondas nasogástrica o nasoyeyunal porque es un soporte nutricional que se va a prolongar a lo largo del tiempo y, así como por las molestias que le suponen a los pacientes que en muchas ocasiones tienen un soporte ventilatorio (35).

La gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) es el acceso enteral más adecuado para los pacientes con nutrición enteral a medio-largo plazo. Antes de la colocación es necesario realizar una valoración sobre la función respiratoria. No se

recomienda la colocación de PEG en aquellos pacientes con una FVC menor del 50% (36). Una alternativa en estos casos es la gastrostomía de colocación por vía radiológica (RIG), además esta se asocia a menores tasas de complicaciones y un mayor éxito de la técnica (37).

Los beneficios de la NE a través de la gastrostomía parecen estar relacionados con el intervalo de tiempo desde el diagnóstico de ELA y la colocación de sonda de alimentación y, por supuesto, del tipo de presentación clínica del paciente (38). En aquellos pacientes en los que se coloca la gastrostomía precozmente en el curso de su enfermedad, aumentan la supervivencia entre 6 y 24 meses, probablemente debido a la mejoría de su estado nutricional (39). Sin embargo, la media de supervivencia es significativamente menor en pacientes con ELA bulbar frente a otras manifestaciones (40) y este aumento de mortalidad se refleja también incluso cuando se administra la nutrición enteral. De modo que en formas rápidamente progresivas, la NE no ha demostrado un efecto beneficioso en la supervivencia. Por otro lado, la NE a través de gastrostomía no ha demostrado todavía mejorar la calidad de vida de los pacientes con ELA (41).

Las indicaciones actuales de la colocación de las gastrostomías en pacientes con ELA son (42):

1. $IMC \leq 20 \text{ kg/m}^2$
2. Una pérdida de peso del 5-10%.
3. Incapacidad para alcanzar los requerimientos nutricionales con modificaciones de la dieta natural.
4. Disfagia neurológica mixta.

IMC y dislipemia en ELA.

Los estudios, sin embargo, han mostrado que el IMC está fuertemente asociado con la supervivencia en pacientes malnutridos por debajo de $18,5 \text{ kg/m}^2$ para edades entre 18-65 años y menor de 20 kg/m^2 en mayores de 65 años (43). En un estudio

retrospectivo de 427 pacientes con ELA, se encontró que la mayor supervivencia era para aquellos pacientes que mantenían un IMC entre 30-35 kg/m², incluso cuando se ajustó por la CVF, el que tuvieran una ELA bulbar, uso de riluzol y duración de la enfermedad (44).

Existen estudios que han relacionado positivamente la hiperlipemia y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con el retraso en la aparición de la ELA y una mayor supervivencia. La dislipemia, obesidad, y DM2 se relacionaron en un estudio con un retraso en la aparición de los síntomas motores (45). Además, muchos estudios, evaluando más de 300 pacientes, han encontrado que la dislipemia y el colesterol total elevado junto con los triglicéridos y el LDL producen un incremento significativo en la supervivencia cercano a los 12 meses cuando se comparan con aquellos con niveles normales o bajos (46) (47). Además, niveles bajos de LDL y colesterol total se han asociado con una disminución de la CVF (48). En un estudio transversal se observó una relación inversa entre los niveles de colesterol total y LDL y la escala de funcionalidad de ELA (49).

Por otro lado, un estudio de más de 600 pacientes no encontró relación entre los niveles de colesterol y la supervivencia. En otro estudio se observó que no había diferencias en la supervivencia en pacientes con dislipemia comparado con pacientes sin ella, la explicación que se le atribuyó, fue que el IMC podría ser un factor de confusión en la evaluación independiente de los lípidos (50).

En una revisión de ensayos clínicos que evaluaba 427 pacientes, por el contrario, se observó que la relación LDL/HDL no se asociaba con la supervivencia cuando se ajustaba por el IMC (44).

Como hemos indicado con anterioridad, mantener un IMC entre 30-35 kg/m² se ha asociado con una mayor supervivencia en pacientes con ELA. A pesar de la controversia respecto a los cambios en el metabolismo de los lípidos no se recomienda que se traten con estatinas a estos pacientes en caso de presentar una elevación de LDL (51).

Finalmente, y por lo anteriormente descrito, parece obvio pensar que debemos intentar optimizar el tratamiento nutricional en los pacientes con ELA para intentar que mantengan un IMC lo más elevado posible, aunque esto suponga un aumento del riesgo de padecer DM2 y dislipemia, para intentar prolongar su supervivencia. Por otro lado, la gastrostomía radiológica parece un procedimiento que no comporta grandes complicaciones cuando se elige correctamente al paciente, y la administración de nutrición enteral a través de ella podría suponer una ayuda para mantener el estado nutricional de los pacientes con ELA el mayor tiempo posible.

OBJETIVOS.

1. Analizar el impacto de la nutrición enteral a través de una gastrostomía radiológica sobre el peso y el IMC de los pacientes y su calidad de vida.
2. Evaluar la eficacia del tratamiento en la mortalidad a 12 meses.
3. Describir las complicaciones derivadas de la técnica.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño del estudio.

Se trata de un ensayo clínico multicéntrico poblacional aleatorizado de diseño paralelo, fase IV no ciego realizado en el Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena (Murcia).

Características del centro.

El Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena (Murcia) consta de 437 camas de hospitalización y atiende a cuatro poblaciones de alrededor sumando un total de 279.000 tarjetas sanitarias. El servicio de Endocrinología y Nutrición de este hospital atiende a pacientes tanto en el ámbito hospitalario como ambulatorio.

Todos los pacientes con diagnóstico de ELA forman parte de un circuito multidisciplinar compuesto por neurólogos, endocrinólogos especializados en nutrición clínica, enfermería de nutrición, rehabilitadores, neumólogos y neurofisiólogos. Un martes de cada mes los pacientes realizan una visita a todos los especialistas.

Criterios de inclusión.

- Adultos entre 18 y 65 años de edad.
- Pacientes diagnosticados de enfermedad de ELA según los criterios de El Escorial.
 - Afectación bulbar, espinal o central.
 - Evolución de la enfermedad de entre 6-24 meses.
 - IMC >20 kg/m²
 - Pacientes en seguimiento por el servicio de nutrición y en tratamiento con suplementos nutricionales por vía oral, aparte de dieta adaptada a sus necesidades.
- Capacidad para entender y cumplir con los requerimientos del estudio y firmar el consentimiento informado.

Criterios de exclusión.

- Disfagia neurológica a sólidos y líquidos.
- $IMC \leq 20 \text{ kg/m}^2$
- Ingesta inferior al 50% de los requerimientos nutricionales.
- Pérdida de peso del 5-10% pérdida del peso habitual.
- Tener una contraindicación específica para la colocación de la gastrostomía.
 - Pacientes que presentaran otras comorbilidades que pudieran aumentar el riesgo quirúrgico de la intervención: cardiopatía isquémica, insuficiencia renal crónica en diálisis o diálisis peritoneal.
 - Necesidad de soporte ventilatorio invasivo.
 - Esperanza de vida inferior a tres meses.
 - No firmar el consentimiento informado.

Selección de sujetos.

Al llegar a la consulta de endocrinología el paciente es inicialmente valorado por enfermería de nutrición experimentada quien comprueba si cumple los criterios de inclusión para posteriormente iniciar el reclutamiento. Por cada paciente aleatorizado a la intervención se obtuvo otro control.

En un segundo paso el endocrinólogo, una vez el paciente haya sido asignado o no a la intervención, le explica el procedimiento, el consentimiento informado que debe ser firmado y solicita la colocación de la gastrostomía.

El grupo de casos se someterá a la colocación de una RIG a parte de continuar con las recomendaciones dietéticas adecuadas y suplementación por vía oral y recibirá nutrición enteral continua comenzando por 1000 kcal.

El grupo de controles continuará con las recomendaciones dietéticas y suplementación por vía oral.

Colocación de la gastrostomía.

Una vez incluidos en el estudio y tras la selección del endocrinólogo se derivan en una semana, como máximo, a la colocación de una gastrostomía mediante radiología intervencionista.

Después del procedimiento el paciente permanece en observación en una cama en el hospital de día con monitorización, inicio de la tolerancia a través de la gastrostomía con agua tras 3 horas de ayuno y mientras se instruye a la familia y al propio paciente en la administración de la nutrición enteral. Si el paciente no presenta complicaciones agudas de la colocación de la gastrostomía se procede al alta facilitándole un número de atención al paciente con nutrición enteral disponible de 8 a 20 horas durante todos los días de la semana y con la fórmula de nutrición enteral prescrita.

Soporte nutricional.

La fórmula de nutrición enteral administrada será una fórmula hipercalórica hiperproteica con mezcla de fibras solubles o insolubles o específica en diabetes si el paciente está en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina.

Según el informe de consenso de términos y conceptos de nutrición artificial clínica de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), las fórmulas hiperproteicas son aquellas que aportan un 18% o más del volumen calórico total (VCT) en forma de proteínas. En el caso de las fórmulas hipercalóricas son aquellas que aportan más de 1.2 kcal/ml. En total se administraron inicialmente 1000 kcal en un volumen que oscila entre 834 ml y 500 ml y entre 8-12 horas modificando posteriormente la cantidad de calorías dependiendo del peso del paciente con el objetivo de mantener el peso igual o mayor al inicial. Se utilizaron fórmulas nutricionales de todas las casas comerciales que existen en el mercado siempre y cuando cumplieran con los requisitos de ser hiperacalóricas, hiperproteicas y con fibra (*Jevity Plus*[®], *Jevity Plus HP*[®], *Fresubin HP Energy Fibre*[®], *Fresubin 2 Kcal HP Fibre*[®], *Isosource Protein Fibre*[®], *Nutrison Protein Plus Multifibre*[®], *TDiet HP*[®]).

Al tratarse de nutrición enteral cíclica nocturna se prohibió la administración de fármacos a través de ella.

Variables e instrumentos de medida.

Valoración nutricional. Al no existir una herramienta exclusiva para la valoración nutricional de los pacientes con ELA, incluiremos parámetros antropométricos, analíticos y registro dietético.

Antropométrico. Se determinarán en la visita inicial y posterior; el peso, porcentaje de peso perdido (%), talla, circunferencia de brazo, fuerza e IMC. La instrumentación antropométrica consistirá en:

- Tallímetro/ Estadiómetro: usado para medir la estatura y la talla sentado. Cursor deslizante sobre una cinta métrica vertical, con precisión de 1 mm.
- Báscula médica: bascula digital modelo TANITA BC-420.
- Dinamómetro: utilizado para la evaluación de la fuerza de presión. Modelo *Jamar® Hydraulic Hand Dynamometer*.
- Cinta métrica: usada para medir perímetros o circunferencias. Cinta modelo FUTABA R-280 de fibra de vidrio, material que evita la pérdida de precisión a lo largo del uso.

Parámetros bioquímicos. Debido a lo invasivo, costoso y variable de su determinación, no todos los parámetros se evalúan en cada determinación de sangre.

Valoración inicial y cada 2 meses: Glucemia basal (glucosa en sangre), Hemoglobina Glicosilada (media de los niveles de glucosa en sangre en los tres meses previos), albúmina, prealbúmina, transferrina, proteínas totales, urea, creatinina, colesterol total, HDL, LDL, linfocitos, bilirrubina total, hemograma.

Valoración inicial y cada 6 meses: niveles de micronutrientes (Cu, Zn, Mg, Vitaminas liposolubles (K, A, D, E), ácido fólico y vitamina B12.

Registro dietético.

Una de las herramientas que ha demostrado ser útil para el registro dietético es aquella que evalúa las 24 horas anteriores a la visita (18). Con el objetivo de evitar el sesgo de memoria de los participantes se proporciona una hoja de registro en la visita anterior para completarla en el domicilio y llevarla a la consulta el día de la cita programada (anexo VII).

La estimación de los requerimientos energéticos se realizará mediante la fórmula de Harris-Benedict, añadiendo un 10% a los requerimientos finales por el hipermetabolismo de estos pacientes, alrededor de 30-35 kcal/día (52).

Test de disfagia.

Dentro del **diagnóstico clínico** incluiremos información que recoja las patologías de base del paciente y una **historia dietética** encaminada a detectar signos y síntomas relacionados con la presencia o no de disfagia (53). Junto a esto realizaremos un test de texturas utilizando el **método de Exploración Clínica Volumen-Viscosidad** (54). Es un método clínico que permite identificar precozmente a los pacientes con disfagia orofaríngea, y por tanto con riesgo de presentar alteraciones de la eficacia y seguridad de la deglución que podrían desencadenar en el paciente desnutrición, deshidratación y aspiraciones. Este método de exploración clínico, utiliza bolos de tres viscosidades y tres volúmenes diferentes. Mediante este método se pueden detectar de una forma segura para el paciente los principales signos clínicos que indican la existencia de un trastorno de la deglución. Es un método sencillo y seguro que puede ser aplicado en la cabecera del paciente en el hospital, pero también de forma ambulatoria y que puede repetirse las veces necesarias de acuerdo a la evolución del paciente.

Calidad de vida.

Para la valoración de la calidad de vida se utilizará el EuroQoL-5D: instrumento genérico de medición de ésta relacionada con la salud. Puede utilizarse tanto en población general como en pacientes. El paciente valora cinco dimensiones de salud (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión) y mas graves) en relación al mismo día que cumplimente el cuestionario (anexo VIII). Se utiliza la versión validada en español (55).

Complicaciones de la gastrostomía.

Las complicaciones de la gastrostomía radiológica son superponibles a las de la gastrostomía endoscópica aunque con una incidencia más baja (22), salvo para la peritonitis. Se clasifican en mayores o menores dependiendo de si comprometen la vida del paciente o no. Se registraron a lo largo de todo el procedimiento en cualquier momento, independientemente de cuándo fuera la comunicación por parte del paciente, bien vía telefónica o presencial.

Mayores.

- Neumonía por aspiración.
- Fascitis necrotizante.
- Peritonitis aguda.
- Fístula gastrocolocutánea.
- Hemorragia digestiva/peritoneal.
- Metástasis en orificio de gastrostomía.

Menores.

- Infección de los bordes del estoma o del trayecto.
- Fuga del contenido gástrico.
- Extrusión parcial de la sonda.
- Desplazamiento distal de la sonda.
- Hematoma de la pared abdominal/gástrica.
- Íleo paralítico.
- Neumoperitoneo.
- Reflujo gastroesofágico.
- Síndrome de Bumper o síndrome de enterramiento.
- Obstrucción de la sonda.
- Lesiones por decúbito de la sonda.
- Tejido de granulación.
- Desplazamiento de la sonda.

Complicaciones de la nutrición enteral.

Derivadas de la fórmula, de la administración o de la contaminación por un manejo no aséptico de los dispositivos de suministro, o factores ajenos a la alimentación, como la patología de base del pacientes o la farmacoterapia (32) .

Complicaciones gastrointestinales.

- Náuseas, regurgitación y vómitos.
- Diarrea.
- Distensión abdominal.

Complicaciones metabólicas.

- Alteraciones hidroelectrolíticas.
- Hiperglucemia o hipoglucemia.

Otras variables incluidas en el estudio.

El resto de datos se recogen de la historia clínica del paciente e incluyen:

Datos demográficos: sexo, edad, fecha de nacimiento.

Antecedentes personales: diabetes, hipertensión, dislipemia, insuficiencia respiratoria.

Relativos a la ELA: años de evolución y forma de presentación.

Hospitalización por cualquier causa.

Seguimiento de los pacientes.

Las visitas se establecen cada dos meses desde la colocación de la gastrostomía, pudiendo ser modificada si existe alguna complicación, en total mínimo 6 visitas.

Visita 0.

1. Elaboración de historia clínica.

2. Valoración nutricional (antropometría y registro dietético)
3. Test de disfagia.
4. Test de calidad de vida.
5. Recogida de parámetros nutricionales de laboratorio (incluye toda la batería de vitaminas).
6. Reclutamiento.

Visitas 1, 2, 4 y 5.

1. Comprobación del cumplimiento de la terapia.
2. Valoración nutricional (antropometría y registro dietético).
3. Test de disfagia.
4. Test de calidad de vida.
5. Recogida de parámetros nutricionales de laboratorio (sin batería de vitaminas).
6. Descartar complicaciones asociadas a la intervención.

Visitas 3 y 6.

1. Comprobación del cumplimiento de la terapia.
2. Valoración nutricional (antropometría y registro dietético).
3. Test de disfagia.
4. Test de calidad de vida.
5. Recogida de parámetros nutricionales de laboratorio (con batería de vitaminas).
6. Descartar complicaciones asociadas a la intervención.

RESULTADOS.

Análisis estadístico.

El objetivo primario del estudio es mantener un peso igual o mayor al de la primera visita. Los objetivos secundarios son la aparición o no de complicaciones derivadas de la gastrostomía radiológica, la calidad de vida, la mortalidad y la proporción de casos que solicitaron la retirada del tratamiento.

El estudio analítico previsto para ser realizado es por intención de tratar en cada una de las visitas.

En el análisis descriptivo de las variables cuantitativas se expresan los datos como medias (\pm desviación estándar). Los estadísticos empleados para las variables cualitativas serán los porcentajes. El promedio o la media, hacen referencia a la media aritmética, es decir, la suma de todos los valores (x_i) dividida por el número de observaciones (n). Su inconveniente es que se deja influir mucho por los valores extremos, especialmente si la muestra no es de gran tamaño. La desviación estándar o desviación típica, es una medida de la dispersión en torno a la media.

Los dos grupos serán comparados utilizando la X^2 del test exacto de Fisher para las variables discretas. Esta prueba sirve para analizar una tabla de contingencia y probar si las variables son independientes.

El test que nos permite la comparación de dos medias independientes con varianza homogénea o iguales es la t de Student que compara la media de dos grupos de casos en los que los sujetos han sido asignados aleatoriamente (p. ej. con o sin tratamiento). La condición de aplicación de las pruebas t para comparar medias es que la variable sea normal, si bien algunos autores consideran que es suficiente que contenga una $n > 30$ en cada grupo a comparar. Si no se puede asumir la normalidad de la variable, especialmente si la muestra es pequeña ($n < 30$) en alguno de los grupos a comparar para las variables continuas se utilizará el test de U Mann-Whitney

Se llevará a cabo un análisis multivariante para detectar los factores asociados al mantenimiento o aumento del peso, la calidad de vida y la mortalidad. La asociación se mide en Odds ratio (OR) que indica la fortaleza de esa relación. La interpretación

consiste en que si la OR es 1 indica ausencia de asociación entre las variables, los valores menores de 1 señalan una asociación negativa entre las variables y los valores mayores de 1 indican asociación positiva entre las variables. Cuanto más se aleje el OR de 1, más fuerte es la relación.

El nivel de significación utilizado en todo el estudio será $\alpha=0.05$. Los análisis se realizarán con el programa SPSS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. 2001 May 31;344(22):1688–700.
2. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chio' A, Couratier P, Mitchell JD, et al. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Jan;79(1):6–11.
3. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman O. Incidence and prevalence of ALS in Ireland, 1995-1997: a population-based study. *Neurology*. 1999 Feb;52(3):504–9.
4. Mitchell JD. Amyotrophic lateral sclerosis: toxins and environment. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. 2000 Sep;1(4):235–50.
5. Gama-Carvalho M, L Garcia-Vaquero M, R Pinto F, Besse F, Weis J, Voigt A, et al. Linking amyotrophic lateral sclerosis and spinal muscular atrophy through RNA-transcriptome homeostasis: a genomics perspective. *J Neurochem*. 2017 Apr;141(1):12–30.
6. Beck M, Karch C, Wiese S, Sendtner M. Motoneuron cell death and neurotrophic factors: basic models for development of new therapeutic strategies in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. 2001 Mar;2 Suppl 1:S55-68.
7. Gurney ME, Pu H, Chiu AY, Dal Canto MC, Polchow CY, Alexander DD, et al. Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu,Zn superoxide dismutase mutation. *Science*. 1994 Jun 17;264(5166):1772–5.
8. Jóhannesson T, Kristinsson J, Snædal J. [Neurodegenerative diseases, antioxidative enzymes and copper. A review of experimental research.]. *Laeknabladid*. 2003 Sep;89(9):659–71.

9. Goodall EF, Haque MS, Morrison KE. Increased serum ferritin levels in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *J Neurol*. 2008 Nov;255(11):1652–6.
10. Van Damme P, Dewil M, Robberecht W, Van Den Bosch L. Excitotoxicity and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Dis*. 2005;2(3–4):147–59.
11. Van Damme P, Bogaert E, Dewil M, Hersmus N, Kiraly D, Scheveneels W, et al. Astrocytes regulate GluR2 expression in motor neurons and their vulnerability to excitotoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Sep 11;104(37):14825–30.
12. Atsuta N, Watanabe H, Ito M, Tanaka F, Tamakoshi A, Nakano I, et al. Age at onset influences on wide-ranged clinical features of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 2009 Jan 15;276(1–2):163–9.
13. Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL, World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. 2000 Dec;1(5):293–9.
14. Creemers H, Grupstra H, Nollet F, van den Berg LH, Beelen A. Prognostic factors for the course of functional status of patients with ALS: a systematic review. *J Neurol*. 2015 Jun;262(6):1407–23.
15. Campos del Portillo R, Palma Milla S, García Vázquez N, Plaza López B, Bermejo López L, Riobó Serván P, et al. Assessment of nutritional status in the healthcare setting in Spain. *Nutr Hosp*. 2015;31 Suppl 3:196–208.
16. Jeejeebhoy KN. Muscle function and nutrition. *Gut*. 1986 Nov;27(Suppl 1):25–39.
17. Piquet M-A. [Nutritional approach for patients with amyotrophic lateral sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)*. 2006 Jun;162 Spec No 2:4S177-174S187.

18. Kasarskis EJ, Berryman S, Vanderleest JG, Schneider AR, McClain CJ. Nutritional status of patients with amyotrophic lateral sclerosis: relation to the proximity of death. *Am J Clin Nutr.* 1996 Jan;63(1):130–7.
19. Desport JC, Preux PM, Truong CT, Courat L, Vallat JM, Couratier P. Nutritional assessment and survival in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* 2000 Mar;1(2):91–6.
20. Heffernan C, Jenkinson C, Holmes T, Feder G, Kupfer R, Leigh PN, et al. Nutritional management in MND/ALS patients: an evidence based review. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* 2004 Jun;5(2):72–83.
21. Ferrannini E. The theoretical bases of indirect calorimetry: a review. *Metabolism.* 1988 Mar;37(3):287–301.
22. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr.* 1990 Feb;51(2):241–7.
23. Desport J-C, Torny F, Lacoste M, Preux P-M, Couratier P. Hypermetabolism in ALS: correlations with clinical and paraclinical parameters. *Neurodegener Dis.* 2005;2(3–4):202–7.
24. Tripodoro VA, De Vito EL. Management of dyspnea in advanced motor neuron diseases. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2008 Sep;2(3):173–9.
25. Adhihetty PJ, O’Leary MFN, Chabi B, Wicks KL, Hood DA. Effect of denervation on mitochondrially mediated apoptosis in skeletal muscle. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985.* 2007 Mar;102(3):1143–51.
26. Green D, Kroemer G. The central executioners of apoptosis: caspases or mitochondria? *Trends Cell Biol.* 1998 Jul;8(7):267–71.

27. Martí-Fàbregas J, Dourado M, Sanchis J, Miralda R, Pradas J, Illa I. Respiratory function deterioration is not time-linked with upper-limb onset in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 1995 Sep;92(3):261–4.
28. Robbins J. Swallowing in ALS and motor neuron disorders. *Neurol Clin.* 1987 May;5(2):213–29.
29. Kawai S, Tsukuda M, Mochimatsu I, Enomoto H, Kagesato Y, Hirose H, et al. A study of the early stage of Dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis. *Dysphagia.* 2003;18(1):1–8.
30. Marin B, Desport JC, Kajeu P, Jesus P, Nicolaud B, Nicol M, et al. Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011 Jun;82(6):628–34.
31. Kasarskis EJ, Berryman S, English T, Nyland J, Vanderleest JG, Schneider A, et al. The use of upper extremity anthropometrics in the clinical assessment of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 1997 Mar;20(3):330–5.
32. Gil Hernández Á, Sánchez de Medina Contreras F. *Tratado de nutrición.* Madrid: Médica-Panamericana; 2010. 117 p.
33. Muscaritoli M, Kushta I, Molfino A, Inghilleri M, Sabatelli M, Rossi Fanelli F. Nutritional and metabolic support in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2012 Oct;28(10):959–66.
34. Kirby DF, Delegge MH, Fleming CR. American Gastroenterological Association technical review on tube feeding for enteral nutrition. *Gastroenterology.* 1995 Apr;108(4):1282–301.
35. Verschueren A, Monnier A, Attarian S, Lardillier D, Pouget J. Enteral and parenteral nutrition in the later stages of ALS: an observational study. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis.* 2009 Feb;10(1):42–6.

36. Shimizu T, Hanaoka T, Hayashi H, Inoue H, Imamura K, Oyanagi K. [Percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with intractable neurological diseases--retrospective study of the indication, complication and prognosis]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2007 Sep;47(9):565–70.
37. Desport J-C, Mabrouk T, Bouillet P, Perna A, Preux P-M, Couratier P. Complications and survival following radiologically and endoscopically-guided gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Mot Neuron Disord Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. 2005 Jun;6(2):88–93.
38. Ludolph AC. 135th ENMC International Workshop: nutrition in amyotrophic lateral sclerosis 18-20 of March 2005, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord NMD*. 2006 Aug;16(8):530–8.
39. Qiao L, Zhang J, Fan D-S. [Survival prediction and related risk factors of amyotrophic lateral sclerosis:analysis of 65 cases]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2008 Mar 18;88(11):742–5.
40. Hayashi H. Ventilatory support: Japanese experience. *J Neurol Sci*. 1997 Oct;152 Suppl 1:S97-100.
41. Korner S, Hendricks M, Kollwe K, Zapf A, Dengler R, Silani V, et al. Weight loss, dysphagia and supplement intake in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS): impact on quality of life and therapeutic options. *BMC Neurol*. 2013 Jul 12;13:84.
42. Greenwood DI. Nutrition management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. 2013 Jun;28(3):392–9.
43. Roubau V, Blasco H, Maillot F, Corcia P, Praline J. Nutritional assessment of amyotrophic lateral sclerosis in routine practice: value of weighing and bioelectrical impedance analysis. *Muscle Nerve*. 2015 Apr;51(4):479–84.

44. Paganoni S, Deng J, Jaffa M, Cudkowicz ME, Wills A-M. Body mass index, not dyslipidemia, is an independent predictor of survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2011 Jul;44(1):20–4.
45. Lekoubou A, Matsha TE, Sobngwi E, Kengne AP. Effects of diabetes mellitus on amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *BMC Res Notes*. 2014 Mar 24;7:171.
46. Jawaid A, Salamone AR, Strutt AM, Murthy SB, Wheaton M, McDowell EJ, et al. ALS disease onset may occur later in patients with pre-morbid diabetes mellitus. *Eur J Neurol*. 2010 May;17(5):733–9.
47. Dorst J, Kühnlein P, Hendrich C, Kassubek J, Sperfeld AD, Ludolph AC. Patients with elevated triglyceride and cholesterol serum levels have a prolonged survival in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2011 Apr;258(4):613–7.
48. Sutedja NA, van der Schouw YT, Fischer K, Sizoo EM, Huisman MHB, Veldink JH, et al. Beneficial vascular risk profile is associated with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Jun;82(6):638–42.
49. Ikeda K, Hirayama T, Takazawa T, Kawabe K, Iwasaki Y. Relationships between disease progression and serum levels of lipid, urate, creatinine and ferritin in Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis: a cross-sectional study. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2012;51(12):1501–8.
50. Dedic SIK, Stevic Z, Dedic V, Stojanovic VR, Milicev M, Lavrnica D. Is hyperlipidemia correlated with longer survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis? *Neurol Res*. 2012 Jul;34(6):576–80.
51. Golomb BA, Kwon EK, Koperski S, Evans MA. Amyotrophic lateral sclerosis-like conditions in possible association with cholesterol-lowering drugs: an analysis of patient reports to the University of California, San Diego (UCSD) Statin Effects Study. *Drug Saf*. 2009;32(8):649–61.

52. Braun MM, Osecheck M, Joyce NC. Nutrition assessment and management in amyotrophic lateral sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012 Nov;23(4):751–71.
53. Etges CL, Scheeren B, Gomes E, Barbosa LDR. Screening tools for dysphagia: a systematic review. *CoDAS*. 2014 Oct;26(5):343–9.
54. Clavé P, Arreola V, Romea M, Medina L, Palomera E, Serra-Prat M. Accuracy of the volume-viscosity swallow test for clinical screening of oropharyngeal dysphagia and aspiration. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2008 Dec;27(6):806–15.
55. Robles N, Rajmil L, Rodriguez-Arjona D, Azuara M, Codina F, Raat H, et al. Development of the web-based Spanish and Catalan versions of the Euroqol 5D-Y (EQ-5D-Y) and comparison of results with the paper version. *Health Qual Life Outcomes*. 2015 Jun 3;13:72.
56. Mizrahi I, Garg M, Divino CM, Nguyen S. Comparison of laparoscopic versus open approach to gastrostomy tubes. *JSLS*. 2014 Mar;18(1):28–33.

INFORMACIÓN GENERAL.

SOLICITUD DE EVALUACIÓN ÉTICA AL INSTITUTO MURCIANO DE INVESTIGACIÓN BIOSANITARIA

Investigador principal/ Coordinador y abajo firmante	M^a Victoria García Zafra
Número Identificación Fiscal (NIF)	48506931T
Servicio /Unidad	Endocrinología y Nutrición
Categoría	Facultativo Especialista de Área
E-mail	vittorygz@gmail.com

EXPONE:

1. Que desea sea evaluado en sus aspectos éticos el estudio:

*Nutrición enteral precoz a través de gastrostomía en pacientes con
Nombre esclerosis lateral amiotrófica. Complicaciones, calidad de vida y mortalidad*

Centro	Hospital General Universitario Santa Lucía
Tipo	Unicéntrico, observacional prospectivo, seguimiento de cohorte

2. Que será realizado junto a los siguientes colaboradores:

Nombre	C entro	Cargo
Jose Hernández García	H GUSL	Facultativo Especialista Área

3. Que el estudio se realizará tal y como se ha planteado y finalmente sea aprobado, respetando la normativa legal aplicable y siguiendo los postulados éticos internacionales aceptados, y específicamente la Declaración de Helsinki de la AMM y las normas de Buena Práctica Clínica de la Unión Europea.

Por lo expuesto, **SOLICITA;**

Sea evaluado por el CEIC del Instituto Murciano de Investigación Biomédica (IMIB), para lo que se aporta memoria técnica.

En Murcia, a 1 de Junio de 2017

(firma IP)

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La realización de este proyecto de investigación busca tanto la mejora de la salud como la del conocimiento. La validez científica del estudio se apoya en una metodología sensata, consiguiendo que el tiempo invertido por los participantes sea fructífero. Los sujetos que participan serán seleccionados de forma justa y equitativa, sin prejuicios personales o preferencias.

Los riesgos de los participantes son los mismos que cuando se coloca una gastrostomía en estadios más avanzados de la enfermedad, siendo la capacidad vital funcional mejor, lo que reduce las complicaciones derivadas de la técnica (respiratorias o infecciosas), mientras que los beneficios potenciales son muchos y muy interesantes. Por supuesto, los beneficios potenciales para los individuos y los conocimientos ganados para la sociedad sobrepasan sobremanera los mínimos riesgos. Los individuos que participan en el presente estudio serán informados convenientemente, sobre qué versa su colaboración, los beneficios de su participación y los posibles riesgos, si los hubiera. Finalmente, para poder participar deberán firmar un consentimiento informado, anexo en este protocolo.

La privacidad del paciente, y la confidencialidad de los datos serán totalmente preservadas. Para tal fin, los investigadores firmarán un compromiso de confidencialidad, y en ningún caso se recogerán datos con información identificable del participante, consiguiendo el necesario carácter anónimo de los datos.

POLÍTICA DE USO Y PRESENTACIÓN DE DATOS

Los investigadores del presente estudio pretenden cumplir con las exigencias establecidas en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, sobre Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD) y su normativa de desarrollo. Los datos personales serán tratados de acuerdo con lo dispuesto en dicha normativa, guardándose las medidas técnicas, organizativas y de seguridad necesarios para garantizar la confidencialidad de los mismos y para evitar su alteración, pérdida y tratamiento o acceso no autorizados.

Respecto al tratamiento de los datos, análisis y presentación, siempre serán tratados de forma que no puedan identificarse los participantes en el proyecto.

“Nutrición enteral precoz a través de gastrostomía en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. Complicaciones, calidad de vida y mortalidad”

Estimados participantes. Por favor, lean atentamente este documento. Se entrega información para decidir sobre su participación en el estudio arriba indicado.

Antecedentes generales y breve descripción del Proyecto. El estado nutricional de los pacientes con ELA puede condicionar su funcionalidad y su calidad de vida. Es por ello, que este proyecto pretende evaluar dicho estado nutricional con el objetivo de mejorarlo, mediante la nutrición, en caso de que sea necesario. Para ello, y en una primera visita, se recogerán una serie de datos relacionados con su salud, especialmente con la alimentación, funcionalidad y calidad de vida. Posteriormente si cumplen unos criterios determinados serán sometidos a la colocación de una gastrostomía para poder garantizar su alimentación y mantener un estado nutricional óptimo. Se realizarán consultas sucesivas para comprobar su evolución.

¿Qué situaciones indeseadas pueden suceder: efectos adversos? No existen efectos adversos conocidos como consecuencia de este estudio, más que los propios de las decisiones clínicas habituales.

¿Qué ventajas/beneficios representa para el paciente este estudio? La mejora de la situación nutricional del paciente puede desembocar en una mejora de la funcionalidad y calidad de vida. En general, las conclusiones del estudio podrían tener repercusión en la mejora de la calidad de vida y supervivencia de los pacientes con ELA.

Confidencialidad. La información recogida en esta entrevista será mantenida de forma confidencial hasta donde lo permite la ley. Este Estudio, asegura que se protejan los derechos y el bienestar de los participantes tutelando que las acciones diagnósticas se realicen de una manera ética.

Los resultados de este estudio podrán ser presentados en congresos y en publicaciones científicas, sin que en ningún caso se revele la identidad de los sujetos que participaron.

Participación voluntaria. La decisión de participar en este Estudio es enteramente voluntaria.

Si Ud. decide participar en el Estudio, se le dará una copia de esta información y se le pedirá que firme este Consentimiento Informado.

Consentimiento

Se me ha explicado con claridad y he comprendido el espíritu y lo que implica mi participación en este Estudio. Entiendo que la participación es voluntaria y que el no hacerlo no tendrá ningún tipo de consecuencias. Me han dado copia de este formulario.

Yo,

.....(nombre y apellidos), doy mi autorización para participar en este Programa.

Fecha y firma

Confirmando que he explicado toda la información necesaria sobre el Estudio. (a completar por el investigador)

Nombre:.....

Fecha

y

firma:

ANEXO I. FIRMA DEL PROTOCOLO Y COMPROMISO DEL IP

Doña M^a Victoria García Zafra con cargo de Facultativo Especialista de Área del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena.

HACE CONSTAR:

1. Que ha evaluado el protocolo del ensayo clínico titulado: ***“Nutrición enteral precoz a través de gastrostomía en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. Complicaciones, calidad de vida y mortalidad”***
2. Que acepta participar como investigador principal en este estudio.
3. Que cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el ensayo clínico, sin que ello interfiera en la realización de otro tipo de estudios ni en otras tareas que tiene habitualmente encomendadas.
4. Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo con dictamen favorable por el CEIC del IMIB.
5. Que respetará las normas éticas y legales aplicables a este tipo de estudios y seguirá las normas de buena práctica clínica en su realización.
6. Que los colaboradores que necesita para realizar el ensayo clínico propuesto son idóneos.

En Murcia, a 1 de Junio de 2017.

(firma IP)

Nutrición enteral a través de gastrostomía precoz vs tardía en pacientes con ELA. Calidad de vida y mortalidad.

ANEXO II. COMPROMISO INVESTIGADORES COLABORADORES

En relación al estudio titulado ***“Nutrición enteral precoz a través de gastrostomía en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. Complicaciones, calidad de vida y mortalidad”***

con IP M^a Victoria García Zafra, con cargo de Facultativo Especialista de Área del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena.

LOS ABAJO FIRMANTES DECLARAN

1. Que conocen y están de acuerdo con el citado protocolo, y aceptan participar como investigadores colaboradores en este estudio.
2. Que la realización y desarrollo de este estudio no interferirá en sus tareas asistenciales habituales.
3. Que se comprometen a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo con dictamen favorable por el CEIC del IMIB.
4. Que respetará las normas éticas y legales aplicables a este tipo de estudios y seguirá las normas de buena práctica clínica en su realización.

En Murcia, a 14 de septiembre de 2015

Fdo.: Don/Dña JOSÉ HERNÁNDEZ GARCÍA

Cargo FACULTATIVO ESPECIALISTA DE ÁREA

Servicio/Unidad ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

Centro Hospital General Universitario Santa Lucía de
Cartagena.

Nutrición enteral a través de gastrostomía precoz vs tardía en pacientes con ELA. Calidad de vida y mortalidad.

ANEXO III. AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO POR EL JEFE DE SERVICIO/UNIDAD

La Dra. Dña. **Luisa Ramírez Muñoz**, Jefa del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena.

En relación al estudio titulado ANEXO I. CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Nutrición enteral precoz a través de gastrostomía en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. Complicaciones, calidad de vida y mortalidad”

Estimados participantes. Por favor, lean atentamente este documento. Se entrega información para decidir sobre su participación en el estudio arriba indicado.

Antecedentes generales y breve descripción del Proyecto. El estado nutricional de los pacientes con ELA puede condicionar su funcionalidad y su calidad de vida. Es por ello, que este proyecto pretende evaluar dicho estado nutricional con el objetivo de mejorarlo, mediante la nutrición, en caso de que sea necesario. Para ello, y en una primera visita, se recogerán una serie de datos relacionados con su salud, especialmente con la alimentación, funcionalidad y calidad de vida. Posteriormente si cumplen unos criterios determinados serán sometidos a la colocación de una gastrostomía para poder garantizar su alimentación y mantener un estado nutricional óptimo. Se realizarán consultas sucesivas para comprobar su evolución.

¿Qué situaciones indeseadas pueden suceder: efectos adversos? No existen efectos adversos conocidos como consecuencia de este estudio, más que los propios de las decisiones clínicas habituales.

¿Qué ventajas/beneficios representa para el paciente este estudio? La mejora de la situación nutricional del paciente puede desembocar en una mejora de la funcionalidad y calidad de vida. En general, las conclusiones del estudio podrían tener repercusión en la mejora de la calidad de vida y supervivencia de los pacientes con ELA.

Confidencialidad. La información recogida en esta entrevista será mantenida de forma confidencial hasta donde lo permite la ley. Este Estudio, asegura que se protejan

Nutrición enteral a través de gastrostomía precoz vs tardía en pacientes con ELA. Calidad de vida y mortalidad.

los derechos y el bienestar de los participantes tutelando que las acciones diagnósticas se realicen de una manera ética.

Los resultados de este estudio podrán ser presentados en congresos y en publicaciones científicas, sin que en ningún caso se revele la identidad de los sujetos que participaron.

Participación voluntaria. La decisión de participar en este Estudio es enteramente voluntaria.

Si Ud. decide participar en el Estudio, se le dará una copia de esta información y se le pedirá que firme este Consentimiento Informado.

Consentimiento

Se me ha explicado con claridad y he comprendido el espíritu y lo que implica mi participación en este Estudio. Entiendo que la participación es voluntaria y que el no hacerlo no tendrá ningún tipo de consecuencias. Me han dado copia de este formulario.

Yo,

.....(nombre y apellidos), doy mi autorización para participar en este Programa.

Fecha y firma

Confirmando que he explicado toda la información necesaria sobre el Estudio. (a completar por el investigador)

Nombre:.....

Fecha

y

firma:

ANEXO IV. FIRMA DEL PROTOCOLO Y COMPROMISO DEL IP

Doña M^a Victoria García Zafra con cargo de Facultativo Especialista de Área del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena

HACE CONSTAR:

1. Que ha evaluado el protocolo del ensayo clínico titulado: *“Nutrición enteral precoz a través de gastrostomía en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. Complicaciones, calidad de vida y mortalidad”*

2. Que acepta participar como investigador principal en este estudio.

3. Que cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el ensayo clínico, sin que ello interfiera en la realización de otro tipo de estudios ni en otras tareas que tiene habitualmente encomendadas.

4. Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo con dictamen favorable por el CEIC del IMIB.

5. Que respetará las normas éticas y legales aplicables a este tipo de estudios y seguirá las normas de buena práctica clínica en su realización.

6. Que los colaboradores que necesita para realizar el ensayo clínico propuesto son idóneos.

En Murcia, a 1 de Junio de 2017.

(firma IP)

ANEXO V. COMPROMISO INVESTIGADORES COLABORADORES

En relación al estudio titulado “*Nutrición enteral precoz a través de gastrostomía en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. Complicaciones, calidad de vida y mortalidad*”, cuyo IP es **M^a Victoria García Zafra**, con cargo de Facultativo Especialista de Área del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena

LOS ABAJO FIRMANTES DECLARAN

1. Que conocen y están de acuerdo con el citado protocolo, y aceptan participar como investigadores colaboradores en este estudio.
2. Que la realización y desarrollo de este estudio no interferirá en sus tareas asistenciales habituales.
3. Que se comprometen a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo con dictamen favorable por el CEIC del IMIB.
4. Que respetará las normas éticas y legales aplicables a este tipo de estudios y seguirá las normas de buena práctica clínica en su realización.

En Murcia, a 1 de junio de 2017

Fdo.: Don/Dña JOSE HERNÁNDEZ GARCÍA

Cargo FACULTATIVO ESPECIALISTA DE ÁREA

Servicio/Unidad ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

Centro Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena

ANEXO VI. AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO POR EL JEFE DE SERVICIO/UNIDAD

Dña. Luisa Ramírez Muñoz, Jefa del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena.

En relación al estudio titulado “*Nutrición enteral precoz a través de gastrostomía en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. Complicaciones, calidad de vida y mortalidad*”, cuyo IP es **M^a Victoria García Zafra**, con cargo de Facultativo Especialista de Área del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena.

CERTICA:

1. Que tras la valoración del protocolo, está de acuerdo en que dicha investigación se lleve a cabo en el Servicio.
2. Que el IP y los colaboradores por él propuestos reúnen las condiciones de idoneidad para realizarlo.
3. Que el Servicio y/o Centro cuenta con las instalaciones y equipamiento idóneos para realizarlo.
4. Que el proyecto puede realizarse sin detrimento de las tareas asistenciales que habitualmente tienen encomendadas el IP y los colaboradores.

En Murcia, a ___ de _____ de 2017

(firma Jefe Servicio)

ANEXO VII. REGISTRO DIETÉTICO DE 24 HORAS.

Fecha: _____ Nombre: _____

Actividad física (indique tipo y tiempo de ejercicio):

Consumo de suplementos (tipo y cantidad):

Por favor, antes de comenzar, lea las siguientes observaciones que le ayudarán a optimizar la recogida de los datos.

El objeto de esta encuesta es conocer su consumo diario de alimentos y bebidas.

Anote con la mayor precisión posible todos los alimentos y bebidas consumidos en las últimas 24 horas o durante el día anterior. Puede empezar por el desayuno del día anterior y continuar hasta completar el recuerdo de la dieta del día entero. Anote los alimentos consumidos entre horas. Escriba la calidad del alimento (leche entera o desnatada, pan, blanco o integral, tipo de carne, etc.) y estime la cantidad consumida en medidas caseras o en raciones (grande, mediana, pequeña).

Indique si la cantidad se refiere al alimento crudo o cocinado; al alimento entero (tal como se compra en el mercado) o a la parte comestible (ej. naranja pelada).

La información que figura en el envase de muchos alimentos puede ser muy útil para este fin. No olvide anotar el aceite empleado (cantidad y tipo) en las preparaciones culinarias, el pan, el azúcar o las bebidas consumidas (agua, refrescos, leche, cafés, bebidas alcohólicas, etc.). Registrar el método de preparación culinario (cocido, frito, asado, etc.) resulta muy útil para estimar posteriormente la cantidad de aceite utilizado, si éste no se conoce con exactitud.

Para facilitar el recuerdo, escriba inicialmente el menú consumido en cada comida y luego describa detalladamente los ingredientes. Igualmente, para ayudar a la memoria, es muy práctico recordar dónde comimos, con quién, a qué hora, quién preparó la comida. Todos estos detalles nos ayudan a “entrar en situación”.

Fíjese en el ejemplo para seguir el mismo procedimiento.

Nutrición enteral a través de gastrostomía precoz vs tardía en pacientes con ELA. Calidad de vida y mortalidad.

DESAYUNO	Hora:	Lugar:
Menú y Proceso culinario	Alimentos (calidad y cantidad)	
	Azúcar:	
MEDIA MAÑANA	Hora:	Lugar:
Menú y Proceso culinario	Alimentos (calidad y cantidad)	
COMIDA	Hora:	Lugar:
Menú y Proceso culinario	Alimentos (calidad y cantidad)	
Macarrones con chorizo gratinados	Macarrones (1 ración mediana, peso en crudo: 60g)	
Pollo asado con ensalada de lechuga y tomate	Cebolla (1/3 de cebolla mediana)	
Melocotón en almíbar	Chorizo (3 rodajas)	
Agua y pan	Tomate frito (2 cucharadas soperas)	
	Queso emmenthal rallado (ración)	
	Pollo (ración)	
	Lechuga iceberg (ración)	
	Tomate (unidad mediana)	
	Melocotón en almíbar (ración)	
	Bebidas: agua (2 vasos)	
	Pan: Pan blanco de barra (2 rebanadas)	
	Aceite (tipo): Aceite de oliva virgen para ensalada (cucharada sobera rasa)	
MERIENDA	Hora:	Lugar:
Menú y Proceso culinario	Alimentos (calidad y cantidad)	
CENA	Hora:	Lugar:
Menú y Proceso culinario	Alimentos (calidad y cantidad)	
	Bebidas:	
	Pan:	
	Aceite (tipo):	
ENTRE HORAS	Hora:	Lugar:
Menú y Proceso culinario	Alimentos (calidad y cantidad)	

La comida anterior, ¿ha sido diferente por algún motivo? SÍ NO
Si SÍ, indique por qué:

ANEXO VIII. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA EUROQOL-5D.

Dimensión	Nivel
Movilidad	1
	2
	3
Cuidado personal	1
	2
	3
Actividades cotidianas	1
	2
	3
Dolor malestar	1
	2
	3
Ansiedad/depresión	1
	2
	3