

ESTUDIO DE CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA DE ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA, DEL HOSPITAL CLÍNICO HERMINDA MARTÍN, ENTRE LOS AÑOS 2006 Y 2018.

Study of the time of diagnostic confirmation and survival of Amyotrophic Lateral Sclerosis, from the Hospital Clinico Herminda Martín, between 2006 and 2018.

Katherine Jara Torres¹, Carol Mellado Riquelme¹, Constanza Roca Belmar¹, Eduardo Lopez²

1. Alumna de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción, Sede Chillán, Chile. Hospital Clínico Herminda Martín, Chillán. Chile.

2. Neurólogo del Hospital Clínico Herminda Martín, Chillán, Chile. Encargado de Actividad curricular Neurología y Neurocirugía para V año de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción, Chile.

PALABRAS CLAVE:

Esclerosis lateral amiotrófica; Diagnóstico; Enfermedades neurodegenerativas; Análisis de supervivencia.

Keywords:

Amyotrophic lateral sclerosis; diagnosis; neurodegenerative diseases; survival análisis.

Fecha de Recepción:
23 de Septiembre 2018

Fecha de Aceptación:
5 de Diciembre de 2018

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este artículo.

Citar como:

Jara K, Lopez E, Study of the time of diagnostic confirmation and survival of Amyotrophic Lateral Sclerosis, from the Hospital Clinico Herminda Martín, between 2006 and 2018. Rev. ANACEM 2019; 12(2) : 21-25

RESUMEN

Antecedentes: Esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad neurodegenerativa que afecta motoneuronas superiores e inferiores. Con un tiempo promedio de confirmación diagnóstica de 15,6 meses y una supervivencia a 3 años del diagnóstico del 50%. Existe escaso conocimiento de sintomatología inicial, produciendo retraso diagnóstico.

Objetivos: Determinar el tiempo de confirmación diagnóstica en pacientes con ELA, del HCHM entre 2006-2018, Identificar síntomas iniciales, determinar tiempo de supervivencia global y por sexo.

Métodos: Estudio longitudinal descriptivo analítico del tiempo de diagnóstico; síntomas primarios: i) trastornos motores; ii) trastornos de lenguaje y/o deglución; iii) ambos; y supervivencia de pacientes con ELA del HCHM entre 2006-2018.

Resultados: Entre 2016-2018 se diagnosticaron 19 pacientes con ELA, 47% mujeres (9) y 53% hombres (10); edad promedio al diagnóstico de 61,44 y 59,30, respectivamente. El tiempo de confirmación diagnóstica en mujeres fue 17,56 (ES ± 0,71) semanas y en hombres 34,80 (ES ± 0,68) semanas. En mujeres la frecuencia de diagnósticos primarios: 78% trastornos motores; 11% trastornos de lenguaje y/o deglución; 11% ambos, en hombres: 30% trastornos motores; 20% trastornos de lenguaje y/o deglución; 50% ambos. La media de supervivencia global fue 6,5 años.

Conclusiones: Existe diferencia significativa entre síntomas iniciales y según sexo, con predominio motor en mujeres y mixto en hombres. No existen diferencias significativas en tiempos diagnósticos ni supervivencia en ambos grupos, se destaca que sobrevivió el 50% de mujeres a los 7,2 años y 50% de hombres a los 6,3 años. No se diferencia un perfil clínico inicial.

ABSTRACT

Background: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), neurodegenerative disease that affects the upper and lower motor neurons. With an average diagnostic confirmation time of 15,6 months and a 3-year survival from diagnosis of 50%. There is poor knowledge of initial symptoms, causing diagnostic delay.

Objectives: To determine the diagnostic confirmation time in patients with ALS of HCHM between 2006-2018, Identify initial symptoms, determine overall survival time and by sex.

Methods: Descriptive analytical longitudinal study of diagnosis time; primary symptoms: i) motor disorders; ii) language and / or swallowing disorders; and iii) both; and survival of patients with ALS from HCHM between 2006-2018.

Results: Between 2016-2018, 19 patients with ALS were diagnosed, 47% women (9) and 53% men (10); average age at diagnosis of 61.44 and 59.30, respectively. The diagnostic confirmation time in women was 17.56 (ES ± 0.71) weeks and in men 34.80 (ES ± 0.68) weeks. In women, the frequency of primary diagnoses: 78% motor disorders; 11% language and / or swallowing disorders; 11% both, in men: 30% motor disorders; 20% language and / or swallowing disorders; 50% both. The mean overall survival was 6.5 years.

Conclusions: There is a significant difference between initial symptoms and according to sex, with motor predominance in women and mixed in men. There are no significant differences in diagnostic times or survival in both groups, it is emphasized that 50% of women survived at 7.2 years and 50% of men at 6.3 years. An initial clinical profile is not differentiated.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa que afecta a las células del asta anterior y de la vía corticoespinal, la que se manifiesta por síntomas progresivos en las regiones bulbares y de las extremidades, traducándose en debilidad muscular, dificultades progresivas en la marcha, comunicación, alimentación y en la respiración (1). En un tercio de los pacientes, los músculos bulbares son los primeros en afectarse, siendo los síntomas iniciales disartria y disfagia, y en dos tercios de los pacientes se manifiesta la ELA de inicio espinal, en la cual la debilidad muscular de las extremidades es el síntoma inicial, mientras que la debilidad muscular respiratoria rara vez puede ser el síntoma inicial de presentación (2). La incidencia de ELA se ha estimado en un promedio de 1 por cada 50.000, y su prevalencia en 1 en 20.000 personas (3).

Corresponde a una patología de progresión y diagnóstico lento, con un tiempo promedio de 15,6 meses entre el inicio de los síntomas y el período desde el primer contacto con el médico hasta la derivación a la neurología para su respectivo diagnóstico. Solo un 37% de los pacientes son remitidos como primer especialista al neurólogo, lo cual prolonga el tiempo de demora diagnóstica (4).

El diagnóstico es clínico, electrofisiológico y con la exclusión de otras patologías neurodegenerativas (5). El período de tiempo desde el primer contacto médico hasta la derivación al servicio de neurología además de las demoras diagnósticas correspondientes al servicio de neurología es relativamente prolongado (4, 5, 6). Por lo tanto, es relevante evaluar el tiempo de confirmación diagnóstica de ELA en pacientes desde la primera consulta, dado que mejorar la accesibilidad de los servicios neurológicos podría reducir los tiempos diagnósticos y un adecuado tratamiento (4).

Su manejo se basa en un tratamiento paliativo y control de síntomas, con el fin de garantizar una mayor calidad de vida durante todo el proceso asistencial (5,7). Tiene mal pronóstico, con una mortalidad del 50% a los 18 meses tras el diagnóstico (8), donde la mayoría de los pacientes muere de insuficiencia respiratoria en promedio de 2 a 4 años después del inicio de los síntomas. La bronconeumonía seguida de neumonía por aspiración son las principales causas de muerte (2). A su vez se han reportado tiempos de supervivencia global estimada de 59 meses (9), con edad media de inicio de 53,68 años (9) y 61,8 años en algunas series (4)

Actualmente en Chile, la ELA se incluyó el año 2019 en la ley Ricarte Soto dado el alto costo económico que repercute en los pacientes y sus familias (10). Generalmente los pacientes al consultar por síntomas neurodegenerativos, se plantean otros diagnósticos diferenciales, es un proceso complejo y lento,

teniendo un diagnóstico tardío (4).

Dado el escaso conocimiento en el personal de salud relacionada con el perfil clínico inicial, el período de tiempo entre consulta y diagnóstico puede prolongarse, permitiendo la progresión de la enfermedad. Es por ello que estamos interesados en saber cuales son síntomas de debut y el tiempo entre la primera consulta en neurología hasta la confirmación diagnóstica, y de esta manera, realizar una asociación eficaz entre la sintomatología inicial y ELA logrando tempranamente el diagnóstico, apoyo terapéutico y enlentecer su deterioro físico, mejorando el tiempo de supervivencia y calidad de vida, el cual cambiaría significativamente con una atención de salud adecuada, prevención y control oportuno de complicaciones (8).

Nuestros objetivos se centran en determinar el tiempo de confirmación diagnóstica en pacientes con ELA en el Hospital Clínico Herminda Martín (HCHM), entre los años 2006-2018, y de esta forma comparar con la epidemiología de la literatura, identificar los síntomas más frecuentes descritos como motivo de consulta agrupándolos en i) trastornos motores; ii) trastornos de lenguaje y/o deglución; y iii) ambos, y establecer la supervivencia global de acuerdo al sexo. Todo ello con tal de proporcionar información epidemiológica regional y contribuir a la investigación de ELA.

MÉTODOS

Estudio longitudinal descriptivo analítico con recolección de datos a partir de la población total diagnosticada con ELA entre el 1 de Enero de 2006 al 31 de Diciembre de 2018 en HCHM que cumplan los criterios de inclusión y exclusión. Los criterios de inclusión son: Fichas clínicas de pacientes vivos y fallecidos con diagnóstico ELA en HCHM entre los años 2006-2018 con confirmación diagnóstica en el hospital. Los criterios de exclusión son aquellas fichas clínicas diagnosticadas fuera del HCHM.

Se realizó un análisis descriptivo mediante el porcentaje de frecuencia de variables cualitativas, y la utilización de la media y desviación estándar (DE) para las cuantitativas, en pacientes diagnosticados con ELA en HCHM. En la muestra se estableció el promedio y DE de tiempo de espera entre la primera consulta con Neurólogo de HCHM, hasta la confirmación diagnóstica de ELA en HCHM. Posteriormente, se determinó la frecuencia total y según sexo de los principales síntomas de motivo de consulta en atención con neurólogo, siendo categorizadas en tres grupos de síntomas primarios: i) trastornos motores; ii) trastornos de lenguaje y/o deglución; y iii) ambos. Finalmente se determinó la media de supervivencia global de los pacientes de acuerdo al sexo. Estos datos fueron registrados en programa Excel, siendo analizados por programa ANOVA.

La investigación cumple las normas éticas de la declaración de

RESULTADOS

Entre los años 2006-2018 se diagnosticaron 19 pacientes con ELA, 47% pacientes mujeres (9) y 53% pacientes hombres (10), con una edad promedio al diagnóstico de 61,44 para mujeres y 59,30 para hombres (Tabla 1). El 42% de los pacientes (8) provienen de la comuna de Chillán y el 58% restante (13) proviene de comunas aledañas a la región de Ñuble (Tabla 1) (Figura 2). El tiempo de confirmación de diagnóstico desde la primera consulta en mujeres fue de 17,56 (ES ± 0,71) semanas y en hombres 34,80 (ES ± 0,68) semanas, no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,47$) (Tabla 2). En mujeres la frecuencia de diagnósticos primarios fue de 78% para trastornos motores; 11% trastornos de lenguaje y/o deglución; y 11% para ambos. En hombres la frecuencia de diagnósticos primarios fue de 30% para trastornos motores; 20% trastornos de lenguaje y/o deglución; y 50% para ambos. El análisis estadístico ANOVA, demostró que existen por tanto diferencias significativas entre grupos respecto al diagnóstico ($p=0,03$) (Tabla 4). Finalmente, la media de supervivencia global de los pacientes ELA fue 6,5 años. La mitad de las mujeres muere antes de los 7,2 años (DE ± 0,3) con un IC 95% (6,7-7,7), y la mitad de los hombres muere antes de los 6,3 años (DE ± 1.5) con un IC 95% (3,3-9,3), sin embargo, no existen diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 3) (Figura 1).

	Sexo		Total	
	F	M		
Edad al momento Diagnóstico (años)	61,44	59,3	60,32	
N° Pacientes	9	10	19	
	10,678	8,87	9,551	
Recuento Comuna x Sexo				
	BULNES	0	2	2
	CHILLÁN	5	3	8
	COIHUECO	1	1	2
	NIQUEN	0	1	1
	PINTO	0	1	1
	QUIRIHUE	1	0	1
	SAN CARLOS	0	1	1
comuna	YUNGAY	2	1	3
Total	9	10	19	

F (Mujeres)

M (Hombres)

Tabla 1. Estadísticos descriptivos, sexo, edad y ubicación

Informe

1ra consulta- confirmación (SEMANAS)

Sexo	N	Media	Mediana	Desv. Desviación
F	9	17,56	9,00	20,372
M	10	34,80	5,50	67,310
Total	19	26,63	6,00	50,279

Tabla 2. Tiempo de primera consulta

El tiempo de confirmación de diagnóstico desde la primera consulta en mujeres fue de 17,56 (ES ± 0,71) semanas y en hombres 34,80 (ES ± 0,68) semanas, no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,47$).

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Sexo	Estimación	Media ^a			Mediana			
		Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
F	7,557	0,998	5,601	9,513	7,200	0,262	6,687	7,713
M	5,460	0,866	3,763	7,157	6,300	1,519	3,322	9,278
Global	6,597	0,719	5,189	8,005	6,600	0,605	5,414	7,786

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

TABLA 3. Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

La media de supervivencia global de los pacientes ELA fue 6,5 años, donde la mitad de las mujeres muere antes de los 7,2 años (DE ± 0,3) con un IC 95% (6,7-7,7), y la mitad de los hombres muere antes de los 6,3 años (DE ± 1.5) con un IC 95% (3,3-9,3).

Tabla cruzada DIAG_INICIAL*Sexo

Recuento	DIAG_INICIAL	Sexo		Total
		F	M	
	PROBLEMA MOTOR	7	3	10
	PROBLEMA HABLA Y DEGLUCIÓN	1	2	3
	AMBOS	1	5	6
Total		9	10	19

TABLA 4: Tipo de diagnósticos.

En el grupo de mujeres la frecuencia de diagnósticos primarios fue de 78% para trastornos motores (7 casos); 11% trastornos de lenguaje y/o deglución (1 caso); y 11% para ambos (1 caso). En el grupo de hombres la frecuencia de diagnósticos primarios fue de 30% para trastornos motores (3 casos); 20% trastornos de lenguaje y/o deglución (2 casos); y 50% para ambos (5 casos).

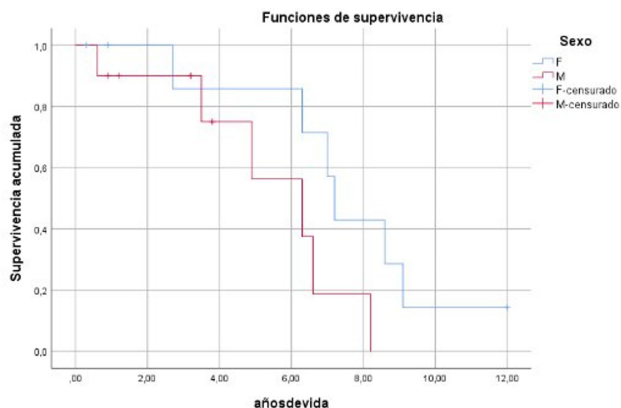


FIGURA 1: KAPLAN-MEIER AÑOS DE VIDA

Curva de supervivencia con el método Kaplan-Meier, señala la supervivencia en años, ejemplo a los 2 años existe una probabilidad de supervivencia de 90% para mujeres y de 100% para los hombres. En el otro extremo luego de los 8 años existe una probabilidad de supervivencia de 0% para hombres pero del 40% aprox. para las mujeres.

La proporción acumulada que sobrevive se calcula para el tiempo de supervivencia de cada grupo de estudio tanto Mujeres (F), cómo para Hombres (M). La gráfica corresponde a una curva Tipo II donde hay un número constante de fallecidos desde el inicio hasta el final del seguimiento. (13)

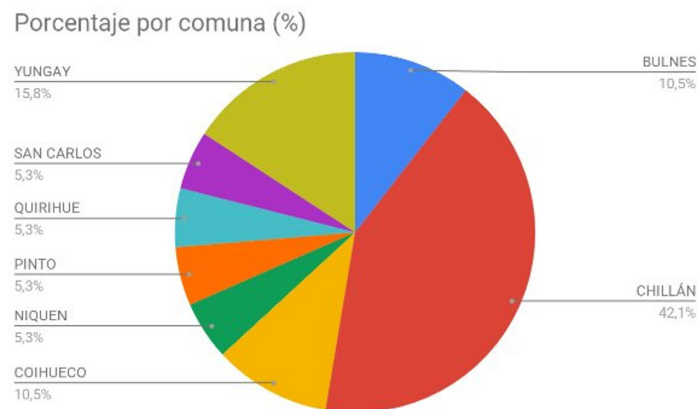


FIGURA 2: DISTRIBUCIÓN DE LA POBLACIÓN EN COMUNAS DE LA REGIÓN DE ÑUBLE

Representación en porcentajes de pacientes por localidad: Chillán 42,1%, Yungay 15,8%, Quirihue 5,3 %, San Carlos 5,3 %, Niquén 5,3 %, Bulnes 10,5 %, Pinto 5,3 %, Coihueco 10,5 %.

DISCUSIÓN

La ELA es una enfermedad cuyo diagnóstico en fases tempranas es complejo de realizar, existiendo un retraso de varios meses para lograr el diagnóstico definitivo, realidad que se evidencia en numerosos estudios sobre esta enfermedad en diferentes países, y que en Chile y dentro del servicio de neurología del HCHM no es la excepción.

El presente estudio, en un primer punto determinó el tiempo de espera entre primera consulta en neurología y confirmación diagnóstica, el cual es estadísticamente alto (26,6 meses (tabla 2)) en comparación con la literatura, donde se estima el tiempo de demora es de 15,6 meses (4).

Esto podría estar relacionado con la complejidad que conlleva realizar un diagnóstico precoz, el desconocimiento del perfil clínico inicial de la enfermedad en el personal de salud o la espera en realizar exámenes que excluyan diversas patologías con compromiso neurológico.

En un segundo punto a determinar se analizaron los síntomas más frecuentes según sexo, agrupándolos en 3 grupos definidos como síntomas motores, del habla y deglución y ambos. Mientras que en el género femenino, los síntomas más frecuentes resultaron ser de predominio motor 78%, en el masculino fue un compromiso conjunto tanto motor como bulbar 50% (6). La literatura señala principalmente un compromiso de inicio motor frente a uno bulbar (5).

Consideramos que la diferencia de estos resultados podría asociarse a un sesgo, dado que la sintomatología presentada es inespecífica y los profesionales de la salud se orientan a otras enfermedades crónicas o secuelas de enfermedades agudas del sistema nervioso central, dificultando un diagnóstico temprano.

Finalmente se analizó en un tercer punto la supervivencia de nuestra población. Según estudios internacionales, la supervivencia desde el diagnóstico es de 76,2%, 23,4% y 11,8% a los 1, 5 y 10 años, respectivamente (11). Nuestros análisis demostraron una supervivencia global de 6,5 años (tabla 3), resultados superiores a los obtenidos en la literatura con medias de supervivencia de 20 a 48 meses (5), esto podría ser explicado dado que existen otras patologías de cuadro clínico y evolución semejante (11), denominadas ELA-like (5).

Según el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier (figura 1) la probabilidad de sobrevivir a los 2 años realizado el diagnóstico es de 90% para mujeres y de 100% para los hombres, pero que luego de 8 años existe una probabilidad de sobrevivir del 0% para hombres y del 40% aprox. para las mujeres. La gráfica obtenida corresponde a una curva Tipo II (12) donde hay un número constante de fallecidos

desde el inicio hasta el final del seguimiento.

Dado que esta enfermedad requiere altos recursos financieros es que se incluyó en la Ley N° 20.850: "Ley Ricarte Soto" (3), a partir del 1 de Julio de 2019, que asegura el financiamiento de diagnósticos y tratamientos, junto con la publicación de un protocolo de ayudas técnicas para personas con enfermedad avanzada, con lo cual se estandariza el proceso diagnóstico, tratamiento y seguimiento en los servicios de salud a nivel nacional.

En este estudio podemos concluir que no existen diferencias significativas en los tiempos de diagnóstico de ELA, se destaca que la mitad de las mujeres sobrevive después de los 7,2 años, y la mitad de los hombres sobrevive después de los 6,3 años, lo que no representa diferencias significativas, sin embargo luego de 8 años existe una probabilidad de sobrevivir del 0% para hombres y del 40% aprox. para las mujeres. A su vez si existen diferencias significativas en los síntomas primarios de pacientes ELA con predominio motor en el sexo femenino y mixto en el masculino. Dada la sobrevida de estos pacientes se deben destinar más recursos para su manejo multidisciplinario. Aún no se determina que produce esta sobrevida en los pacientes de la región de Ñuble.

BIBLIOGRAFÍA

VI. BIBLIOGRAFÍA.

- Güell, M. R., Antón, A., Rojas-García, R., Puy, C., & Pradas, J. Atención integral a pacientes con esclerosis lateral amiotrófica: un modelo asistencial. *Archivos de Bronconeumología*. 2013;49(12): 529-533.
- Epps, Denise, Kwan, Justin, Russell, James, et al. Evaluation and Management of Dysphagia in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Survey of Speech-Language Pathologists' Clinical Practice. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 2020 [citado 7 marzo 2020]. 21(3): 135-143. Disponible en <https://journals.lww.com/jcnmd/pages/articleviewer.aspx?year=2020&issue=03000&article=00002&type=Fulltext>
- Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. *Esclerosis Lateral Amiotrófica*. MINSAL. 2017;1(1): 1-24.
- Donaghy C., Dick A., Hardiman O. and Patterson V. Timeliness of diagnosis in Motor Neurone Disease: a population-based study. *Ulster Med J*. 2008 (citado 15 dic 2019); 77(1): 18–21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2397016/>
- Gountman S. Review Article: Diagnosis and clinical management of Amyotrophic Lateral Sclerosis and other Motor neuron disorders. *Continuum*. Minn) 2017;23(5):1332–1359
- Vásquez J.F., Martínez M., Fernández M. et al. Análisis del trayecto y retraso diagnóstico de los pacientes con esclerosis lateral amiotrófica en la comunidad valenciana. *Neurología*. 2018 (citado 14 dic 2019). 1(1):1-11. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485318301579>
- Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *American Academy of Neurology*. 2009. [citado 14 dic 2019]; 73(15): 1227–1233. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2764728/>
- de Rivera, F. R., Guevara, C. O., Gallego, I. S., Valiente, B. S. J., Recuerda, A. S., Mendieta, M. G., ... & Tejedor, E. D. Evolución de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica atendidos en una unidad multidisciplinar. *Neurología*. 2011;26(8), 455-460.
- Tanxin, L. Dongchao, S. Xunzhe, Y. Kang, Z. Mingsheng, L. Liying. Early onset but long survival and other prognostic factors in Chinese sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019. [citado 7 marzo 2020] 69: 74-80. Disponible en: [https://www.jocn-journal.com/article/S0967-5868\(19\)31068-9/abstract](https://www.jocn-journal.com/article/S0967-5868(19)31068-9/abstract)
- Ministerio de Salud. Protocolo 2019 Ayudas Técnicas para personas con Esclerosis Lateral Amiotrófica Moderada o Severa. MINSAL. 2019: 1(1): 1-20.
- Pupillo, E., Messina, P., Logroscino, G., Beghi, E., & SLALOM Group. Long-term survival in amyotrophic lateral sclerosis: A population-based study. *Annals of neurology*. 2014; 75(2), 287-297.
- Barakat, A., Mittal, A., Ricketts, D., Rogers, B. Understanding survival analysis: actuarial life tables and the Kaplan–Meier plot. *British Journal of Hospital Medicine*. 2019; 80 (11), 642–646. Disponible en: <https://doi.org/10.12968/hmed.2019.80.11.642>