

Esclerosi Lateral Amiotròfica

Influència de l'estat nutricional en la
limitació de les activitats de la vida diària

Pseudònim: miresica

RESUM

L'Esclerosi Lateral Amiotròfica (ELA) és una malaltia de les motoneurons superiors i inferiors, a la qual encara no s'ha trobat cura perquè no se'n saben les causes. La degeneració de les motoneurons produeix una atrofia progressiva dels músculs amb absència d'alteracions mentals, sensibles, sensorials i dels esfínters durant tot el curs de la malaltia.

Fa anys que els neurobiòlegs n'investiguen les causes i tot i la gran varietat d'opinions, ha sorgit una teoria que les engloba totes: l'excitotoxicitat. Aquesta no s'ha pogut demostrar que sigui del tot correcte, així que fins al moment, el tractament de l'ELA es basa en prolongar la capacitat funcional dels malalts, promoure la seva independència i garantir-los la millor qualitat de vida possible, això s'aconsegueix amb l'aplicació de tres tractaments diferents: el farmacològic, el simptomàtic i el rehabilitador.

En aquest treball s'estudia l'afectació de l'estat nutricional dels pacients en les activitats de la vida diària.

ÍNDIX

1. Introducció.....	4
2. Malalties de la motoneurona.....	6
3. Esclerosi lateral amiotròfica	7
4. Simptomatologia i diagnòstic	10
5. Evolució de la malaltia	13
6. Investigacions sobre la causa de l'ELA.....	14
7. Tractaments aplicats	19
8. Treball de camp.....	21
9. Conclusions.....	27
10. Glossari	28
11. Bibliografia	29
12. ANNEXOS.....	31

Annex I. Mostra dels full de recollida de dades

1. INTRODUCCIÓ

Aquest treball es basa en l'estudi d'una malaltia neurodegenerativa, que tot i tenir més de cent anys d'història, avui en dia segueix sent molt desconeguda.

Per explicar l'elecció del tema, primer he d'esmentar que la meva mare és pneumòloga i treballa a l'Hospital General de l'Hospitalet. Ara farà un temps que una companya seva a la que jo coneixia i que era neuròloga va emmalaltir d'esclerosi lateral amiotròfica (ELA). Jo no havia sentit a parlar mai d'aquesta malaltia fins a aquell moment, llavors m'hi vaig interessar i vaig decidir escollir-ho com a tema del treball de recerca: aquesta és una malaltia neurodegenerativa progressiva que afecta a les motoneurons superiors i inferiors provocant debilitat muscular. Encara no s'ha trobat cap tractament definitiu. Però el meu interès per a la medicina no és nou, com que els meus pares són metges i he sentit a parlar sobre malalties, pacients i hospitals des de que tinc memòria, sempre m'han agradat aquests temes. De fet, la medicina és una de les opcions que contemplo de cara al meu futur, i més en concret la neurologia. Em fascina que un sol òrgan ho controli tot, és més, és l'únic òrgan el qual no es pot trasplantar, perquè això canviaria completament qui som.

No sé de ningú que hagi fet un treball de recerca sobre aquesta malaltia, però sí que n'hi ha d'altres del meu curs que el fan dintre del mateix tema proposat, que és *Estudis sobre temes d'actualitat en biomedicina*.

El treball tracta sobre tots els aspectes coneguts i desconeguts de la malaltia, és a dir, dintre de quin grup de malalties es classifica, les seves característiques principals, com es diagnostica, el seu curs des del diagnòstic fins a la mort, les investigacions sobre què la provoca i els tractaments aplicats per millorar la qualitat de vida dels pacients. Pel que fa a la recerca, investigo quina relació hi ha entre l'estat nutricional de pacients amb i sense ventilació mecanitzada amb la limitació de les activitats de la vida diària. És a dir, intento saber si el seu índex de massa corporal augmenta o disminueix a mida que avança la malaltia. La meva hipòtesi és que la desnutrició incrementa la debilitat muscular pròpia de l'ELA i afavoreix l'aparició d'insuficiència

respiratòria. Per tant, crec que l'IMC disminueix durant el curs de la malaltia perquè la pèrdua de massa muscular comporta una pèrdua de pes.

Per tant, els objectius que m'he plantejat en aquesta recerca són intentar entendre els mecanismes pels quals es produeix la malaltia, realitzar els estudis pertinents per comprovar la meva hipòtesi inicial i establir contacte amb pacients d'ELA i els seus familiars per a veure l'afectació de la malaltia no només a nivell patològic, sinó també a nivell psicològic.

La recerca d'aquest treball és un estudi observacional a partir de les dades recollides els dies que vaig anar a l'Hospital de Bellvitge. Allà vaig poder parlar amb els pacients i passar-los l'ALSFRS (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale), un test propi de la malaltia que mesura la debilitat del pacient segons la gravetat dels símptomes més característics. L'experiència em va agradar molt perquè també vaig veure les diferents maneres en què els malalts enfocaven una mateixa malaltia.

A l'hora de realitzar el treball de camp he tingut alguns problemes amb el període de temps de la recollida de dades, ja que no la vaig poder acabar fins el dia 26 de setembre, i això que l'havia començat el 18 de juliol, però entre que les consultes d'ELA només eren els dilluns, que al mes d'agost estava la consulta tancada, i que em va costar molt trobar malalts d'ELA ventilats, el temps va anar passant i em vaig trobar gairebé a l'octubre.

Per últim, m'agradaria donar les gràcies a diverses persones: primer de tot a la meva mare per tota l'ajuda que m'ha donat, ja que ha sigut ella qui ha contactat amb l'Hospital de Bellvitge perquè jo pugui realitzar la recerca i que, a més, m'ha ajudat a interpretar les dades recollides. En segon lloc, a en Gabriel Arce per contactar amb el Dr. Joan Serratosa, un investigador que treballa en el grup de recerca de la neurobiologia cel·lular en el departament d'isquèmia cerebral i neuro-degeneració de l'IIBB-CSIC per ajudar-me a desenvolupar la part teòrica. I Finalment, als pacients per haver-se prestat a col·laborar en aquest estudi.

2. MALALTIES DE LA MOTONEURONA

La motoneurons o neurones motores (MN) són les neurones del sistema nerviós central l'axó de les quals està en contacte amb un múscul o glàndula. Depenent del teixit amb que tenen contacte es distingeixen les somàtiques, que actuen sobre el múscul esquelètic i intervenen en la locomoció, les viscerals especials que actuen en alguns músculs del coll i la cara, i les viscerals generals, que actuen indirectament sobre el múscul cardíac i el múscul llis de les vísceres.

Les malalties de la motoneurona (MND)¹ són afeccions neurodegeneratives progressives que ataquen a les motoneurons superiors i inferiors. Les motoneurons són les cèl·lules del sistema nerviós situades arreu del cervell i la medul·la espinal encarregades de produir els estímuls que provoquen la contracció dels diferents grups musculars del cos.

Les motoneurons superiors es troben a l'escorça cerebral i les seves terminacions nervioses formen la via piramidal, que connecta amb les motoneurons inferiors a la medul·la espinal. Seguint la cadena, les terminacions nervioses de les motoneurons inferiors connecten amb els músculs del cos i provoquen la seva contracció. (Fig. 1)..

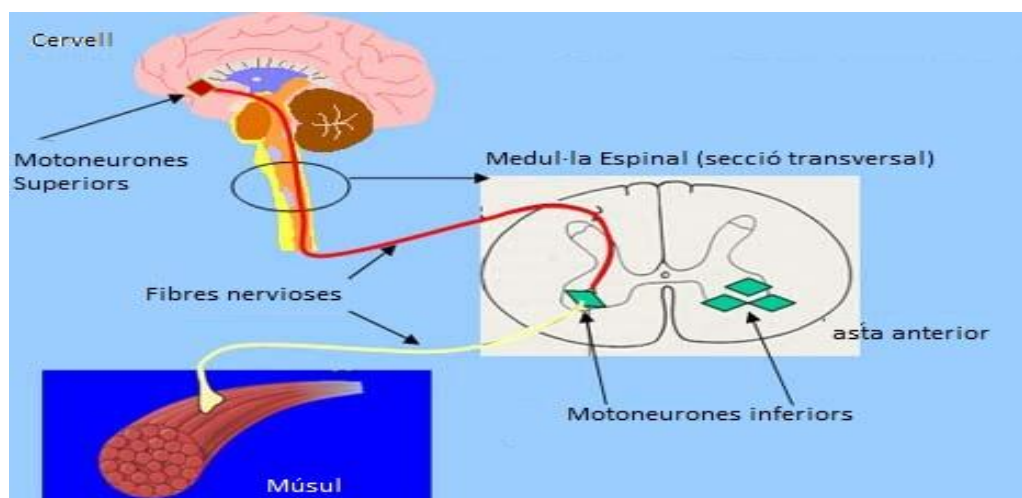


Fig. 1 – Esquema de la situació de les motoneurons superiors i inferiors dins l'organisme humà. – Font: web ALS Association.

¹ MND són les sigles en anglès de Motor Neuron Disease

² Totes les paraules en cursiva d'aquest treball es troben definides en el glossari (pàg. 28)

³ Tot i que el treball es refereixi als pacients i malalts en masculí, no hem d'oblidar que aquesta malaltia es pot trobar en persones dels dos sexes. Així que aquest pacient o malalt pot ser

La degeneració d'aquestes neurones porta a la debilitat muscular, causant la pèrdua de la mobilitat de les extremitats i dificultats per parlar, empassar i respirar. En aquest grup hi ha quatre malalties que es classifiquen segons les zones motoneuronals afectades (Fig. 2): l'esclerosi lateral amiotròfica (ELA), l'esclerosi lateral primària (ELP), l'atrofia muscular progressiva (AMP) i la paràlisi bulbar progressiva (PBP).

	MN Superior	MN Inferior
Esclerosi Lateral Amiotròfica (ELA)	Sí	Sí
Esclerosi Lateral Primària (ELP)	Sí	No
Atrofia Muscular Progressiva (AMP)	No	Sí
Paràlisi Bulbar Progressiva (PBP)	Sí *	Sí *

* Només a la regió bulbar.

Fig. 2 – Classificació de les malalties de la motoneurona.

Font: Pròpia (basada en la classificació de les Malalties de la Motoneurona).

3. ESCLEROSI LATERAL AMIOTRÒFICA

El 1865, Jean Martin Charcot va descriure el quadre clínic de l'ELA tal i com la coneixem avui en dia, ja que relacionava la síndrome clínic de paràlisi i atrofia muscular progressiva amb la pèrdua de neurones motores i la lesió del lateral de la medul·la. Als Estats Units se la coneix com a malaltia de Lou Gehrig, un jugador de beisbol que va morir d'ELA al 1939. Avui en dia, el pacient més famós és l'astrofísic Stephen Hawking, que en pateix una forma estranyament prolongada.

Cent anys després del seu descobriment encara no se n'han determinat les causes i, tampoc fins ara, no s'ha trobat cap tractament queaturi el seu curs.

Si analitzem el seu nom des d'un punt de vista lingüístic, trobarem que aquest prové del grec i del llatí. Si traduïm els tres termes que el formen veurem que el propi nom explica què és l'ELA: "esclerosi" és enduriment, "lateral" vol dir del costat (de la medul·la espinal) i "amiotròfica" significa sense nutrició muscular.

També es pot analitzar des del punt de vista mèdic, ja que implica dos termes clinicopatològics característics de la malaltia: “esclerosi lateral” i “amiotròfia”:

- “Esclerosi lateral” indica la pèrdua de fibres nervioses acompanyada d'una cicatrització glial en la regió anterior de la medul·la espinal. Aquesta zona es troba ocupada per axons de les motoneurones superiors que connecten amb les motoneurones de l'asta anterior de la medul·la, que alhora, dirigeixen els seus axons cap als músculs. Els axons del cordó lateral s'integren a la via corticoespinal o piramidal. La pèrdua selectiva d'aquests determina l'esclerosi lateral com a lesió anatomopatològica.
- “Amiotròfica” fa referència l'atròfia muscular que es produeix quan els músculs estan crònicament inactius al deixar de rebre senyals nervioses. La degeneració de la via piramidal interromp les connexions entre la primera motoneurona de l'escorça cerebral i la segona situada al lateral de la medul·la. Això condueix a la pèrdua dels controls inhibitoris que exerceix la primera sobre la segona; sense aquest fre, es denoten l'espasticitat i l'exaltació dels reflexes tendinosos típics de l'ELA.

L'ELA és una malaltia neurodegenerativa progressiva amb mal pronòstic que afecta a les cèl·lules de l'asta anterior de la medul·la espinal i a la via corticoespinal i que es manifesta principalment amb debilitat muscular (Fig. 2) i hiperreflèxia. Les motoneurones afectades són les relacionades amb el moviments voluntaris, per tant, les funcions dels diferents òrgans no es veuen afectades directament. El major problema és la respiració, ja que quan el diafragma i la paret toràcica s'atrofien, aquesta es torna voluntària i molt costosa energèticament. En cap moment es presenten afectacions mentals, sensibles, sensorials, ni dels esfínters.

Els diversos estudis epidemiològics estimen que la incidència de l'ELA és de 1-2 casos per cada 100.000 habitants i any, mentre que la prevalença és de 4-6 casos per cada 100.000 habitants. És més freqüent en homes que en dones en una proporció aproximada d' 1,4:1 i sol presentar-se en individus adults d'entre 40 i 70 anys, tot i que també existeixen casos primerencs. El temps de

supervivència mitjà des del seu diagnòstic és de 3 anys, només el 20% dels casos viuen 5 anys i un 10% arriben als 10 anys.

Intentant saber-ne les causes, s'ha trobat que hi ha dos formes d'ELA: una d'espòrica, que representa el 90-95% dels casos, però no hi ha factors de risc ambientals, ni d'exposició a cap material que expliquin el seu desenvolupament; l'altra s'anomena familiar i representa el 5-10% dels casos i, com el propi nom indica, està lligat a factors genètics. Aquesta sol començar més d'hora, als 45 anys de mitjana, té una menor preponderància en els homes (1'2:1) i una supervivència d'un any i mig de mitjana.

Curiosament, l'ELA es presenta de forma molt més freqüent en una zona del Pacífic Est que inclou l'illa de Guam, la península Kii del Japó, L'oest de Nova Guinea, Groote Eylandt (Austràlia) i la regió de Viluisk a l'est de Sibèria. (Fig. 3)

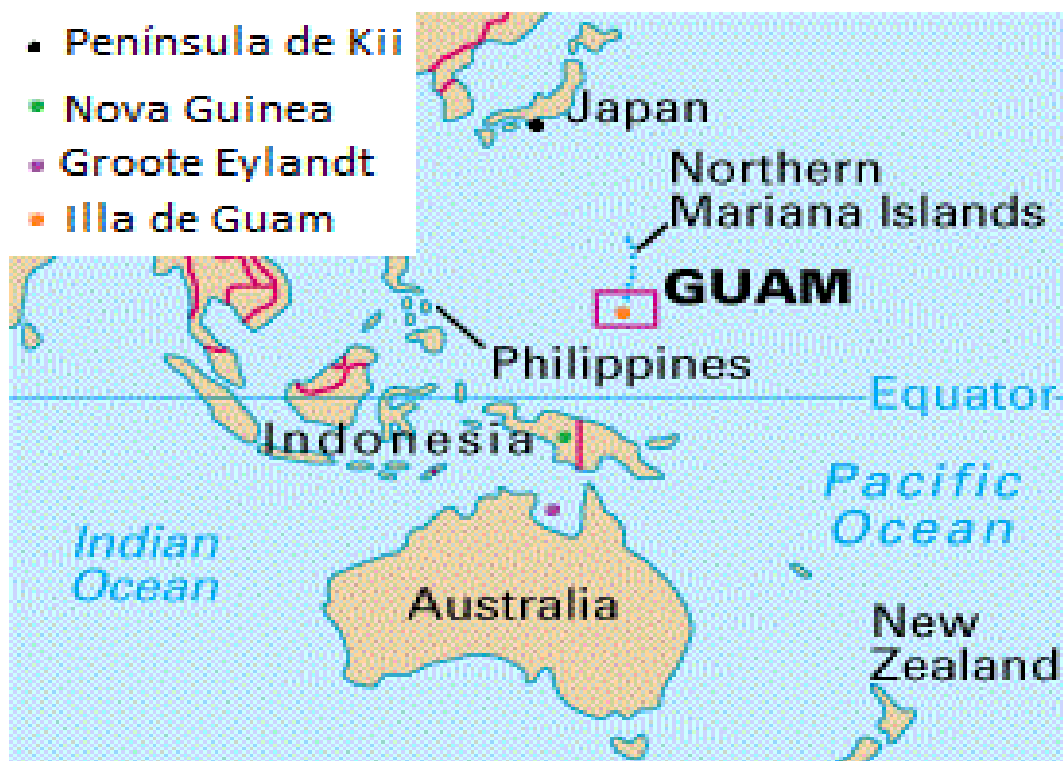


Fig. 3 – Mapa de la zona del Pacífic amb una incidència major d'ELA – Font: web Nocturnar

4. SIMPTOMATOLOGIA I DIAGNÒSTIC

El començament de la malaltia pot ser molt variable, però se sol caracteritzar per la pèrdua progressiva de força; al principi en una extremitat distal, amb malaptesa, debilitat i disminució de la massa muscular. Se solen patir enrampades amb més freqüència de l'habitual i apareixen *fasciculacions*² a diferents músculs del cos. Més tard, l'afectació de l'extremitat passa a la seva contrària. Amb el temps l'atròfia i debilitat muscular s'estenen a les quatre extremitats. Altres símptomes comuns són l'*espasticitat* i la *hiperreflèxia*.

A mida que la malaltia avança, la debilitat muscular acaba causant *disfàgia*, *disàrtria*, insuficiència respiratòria causada per la debilitat del diafragma, *sialorrea* i estrenyiment.

El problema és que la simptomatologia és molt semblant a la de moltes altres malalties més freqüents i la majoria de vegades es diagnostica quan ja està en un estadi avançat i s'han descartat altres opcions. És més, els propis pacients treuen importància als seus malestars i no es presenten al metge fins que no es troben realment malament, així que quan els diagnostiquen pot ser que portin un any desenvolupant la malaltia.

El personal mèdic, a l'observar els primers símptomes ha de fer els estudis complementaris pertinents. S'ha d'estar molt segur de que es necessiten aquestes proves perquè la majoria d'elles emeten radiacions, i per tant, poden agreujar la situació dels pacients³. Ordenades de menys a més agressivitat trobem:

- Analítiques de sang. Són unes proves rutinàries que serveixen per assegurar-se de que la composició de la sang és l'adequada. Aquesta tracta d'extreure una mostra sang amb una xeringa per després analitzar-la al laboratori. L'agressivitat d'aquesta prova és mínima.

² Totes les paraules en cursiva d'aquest treball es troben definides en el glossari (pàg. 28)

³ Tot i que el treball es refereixi als pacients i malalts en masculí, no hem d'oblidar que aquesta malaltia es pot trobar en persones dels dos sexes. Així que aquest pacient o malalt pot ser home o dona.

- Electromiograma (EMG). Aquesta prova registra l'activitat elèctrica dels músculs i les fibres nervioses. Es realitza amb un electromiògraf, un aparell que detecta l'energia potencial generada per les neurones. És útil per diferenciar els tipus de lesió de les motoneurones. La seva agressivitat és mínima.
- Ressonància Nuclear Magnètica (RNM). És una màquina tubular gran (Fig. 4) que crea un fort camp magnètic al voltant del pacient i emet ones de ràdio que el travessen. Aquests dos factors junts fan que alguns dels àtoms emetin fotons, que són captats per la màquina i enviats a un ordinador, on componen una imatge de la part del cos estudiada. Aquesta prova no utilitza radiacions, però no pot ser utilitzada en persones amb marcapassos o altres objectes magnètics, ja que els hi podria causar lesions greus. La seva agressivitat és mínima.
- Tomografia Axial Computada (TAC). Es basa en la realització de múltiples radiografies d'una zona del cos amb un aparell de raigs X especial que gira al voltant del pacient (Fig. 4). Aquestes imatges es combinen per mitjà d'un ordinador, que mostra imatges detallades de talls transversals d'una zona del cos o de tot ell. Aquesta prova permet veure l'interior del cos amb una gran nitidesa, però per realitzar-la es necessita una gran quantitat de radiació (50 vegades més que una radiografia convencional), fet que la fa d'una agressivitat mitjana-alta. És útil per descartar altres malalties similars com tumors espinals, estretor del canal cervical, *Siringomièlia* o esclerosi múltiple, entre d'altres.
- Biòpsies de nervi i múscul. Consisteix en l'extracció d'una petita porció de teixit per examinar-la posteriorment al laboratori. Se'n fan per analitzar les cèl·lules que componen els músculs i nervis en busca d'alguna anomalia que ajudi al diagnòstic del pacient. No es fa a no ser que sigui totalment necessària, ja que és un procediment invasiu amb possibles complicacions menors, en alguns casos permanents. A més, en moltes ocasions la informació obtinguda és inespecífica. La seva agressivitat és valora com a mitjana-alta.



Fig. 4 – Màquines de RNM (a) i TAC (b). Tot i que els dos aparells funcionin de manera diferent, la seva forma és bastant similar. La única diferència és que l'aparell de TAC rodeja completament el malalt, mentre que el de RNM envolta més específicament la zona a estudiar, en el cas de la imatge, el cap.

Font: Imatges Google

L'any 1994 el comitè de la Federació Mundial de Neurologia, va presentar els Criteris del Escorial, utilitzats fins a la data com a guies diagnòstiques. Per a diagnosticar ELA es requereix la presència d'evidència de degeneració de la motoneurona superior i inferior i el desenvolupament dels símptomes en una regió. A més, no hi ha d'haver evidència electrofisiològica d'una altra malaltia que expliqui la degeneració de les motoneurons o d'una altra malaltia que pugui explicar les observacions clíniques i els resultats de l'electromiograma.

També es pot fer un diagnòstic clínic de l'ELA sense confirmació patològica, el qual es fa segons l'observació de les regions afectades per degeneració de motoneurons (Fig. 5).

Criteris per al diagnòstic de l'ELA revisats per la Federació Mundial de Neurologia

ELA definitiva

- Evidència clínica de signes de MNS i MNI com a mínim en tres regions, o
- La presència de signes de MNS en dues regions espinals i de MNS en tres regions espinals.

ELA probable

- Evidència de signes de MNS i MNI en com a mínim dos regions amb signes de MNS predominant sobre els de MNI.

ELA probable amb suport de proves de laboratori

- Evidència clínica de signes de MNS i MNI en només una regió.
- Signes de MNS en una regió i signes de MNI definits per EMG en com a mínim dos músculs diferents.

ELA possible

- Signes de MNS i MNI en només una regió, o
- Signes de MNS en dos o més regions, o
- Signes purs de MNI per sobre dels de MNS.

Regions: Bulb raquidi, medul·la cervical, medul·la dorsal i medul·la lumbosacra.

MNS = Motoneurona superior, MNI = Motoneurona inferior, EMG = Electromiograma.

Fig. 5 – Criteris de l'Escorial per al diagnòstic d'ELA sense confirmació patològica establerts al 1994. – Font: SciELO (Traduïda per mi de l'anglès al català)

5. EVOLUCIÓ DE LA MALALTIA

L'ELA és una malaltia progressiva que va debilitant els músculs voluntaris poc a poc fins a atrofiar-los. S'ha fet una classificació en fases clíniques i estadis evolutius per les quals passa el pacient fins arribar a la fase terminal.

- En la primera fase el pacient és independent.
 - Estadi 1. El malalt només presenta una debilitat lleu o sensació de malaptesa.
 - Estadi 2. El pacient té una debilitat moderada i és dependent en activitats determinades com pujar escales, cordar-se botons, etc.
 - Estadi 3. La debilitat muscular continua sent moderada, però el malalt només pot caminar en distàncies mitjanes. Comença a ser més dependent en les activitats quotidianes.
- En la segona fase el pacient passa a ser parcialment dependent.
 - Estadi 4. El pacient encara pot caminar trajectes curts, però es manté sobretot en cadira de rodes.
 - Estadi 5. La debilitat muscular comença a ser greu i el pacient necessita ajuda per moure's. Poden aparèixer úlceres degudes a la pressió i retraccions articulars secundàries degudes al dèficit de mobilitat.
- Quan el pacient arriba a la tercera fase, ja és totalment dependent.
 - Estadi 6. L'atròfia muscular comença a oferir complicacions funcionals com parlar, menjar i respirar entre d'altres.

En poc temps el pacient passa a haver d'estar la major part del temps en un llit i tots els efectes secundaris de la malaltia (*disfàgia*, *disàrtria*, insuficiència respiratòria, etc.) estan al seu màxim estadi. Finalment s'arriba al desenllaç, que es pot preveure per un empitjorament de la debilitat, dispnea permanent i disminució del nivell de consciència.

Com que al principi no hi havia una manera de saber el grau de debilitat muscular a la qual es trobava el pacient es va crear un test específic de la malaltia: l'ALSFRS (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale). Aquest consta de 10 ítems, que són deu funcions que es poden veure afectades per la malaltia (parla, salivació, deglució, escriptura, maneig d'utensilis, vestit i higiene, ficar-se al llit i *abrigallar-se*, caminar, pujar escales i respiració) valorades de zero a quatre cada una, on quatre és la funcionalitat total i zero la funcionalitat nul·la. Així, la capacitat funcional màxima està valorada en 40 punts.

6. INVESTIGACIONS SOBRE LA CAUSA DE L'ELA

A l'estudiar la patogènia de l'ELA crida l'atenció que només quedin afectades les motoneurons i la resta de neurones quedin intactes. Així que es creu que la debilitat de les neurones motores és deguda a alguna de les seves característiques: repertori de receptors, soma cel·lular gran, axó molt llarg, particular organització del citoesquelet i l'escassa capacitat de suportar alteracions intracel·lulars. A més, cal afegir, que les motoneurons del nervi òptic, les del nucli d'Onuf (grup de motoneurons situat a la regió sacra de la medul·la espinal) i les dels esfínters no pateixen cap degeneració.

Hi ha hagut moltes hipòtesis basades en els danys neuronals observats als malalts d'ELA com la toxicitat produïda per glutamat, estrès oxidatiu, dany mitocondrial, alteracions en el citoesquelet i en el transport axo-plàsmic i els fenòmens de neuro-inflamació i autoimmunitat. Les teories més acceptades són:

- Autoimmunitat. S'ha demostrat l'existència de mecanismes immunes actius com macròfags actius a la medul·la espinal, immunoproteïnes a l'asta anterior de la mateixa i la d'anticossos contra canals de Ca^{2+} .
- Radicals lliures. Si l'òxid nítric (NO) s'uneix a altres substàncies es formen oxidants amb acció deletèria sobre les membranes cel·lulars. Un cop la travessen, canvien la seva configuració i afavoreixen la seva destrucció. Totes les cèl·lules tenen enzims que controlen les

reaccions oxidatives. El mal funcionament d'aquests causa acumulació de *radicals lliures* a la membrana, provocant així un estrès oxidatiu.

- Excés de glutamat. El glutamat és un neurotransmissor que, en excés, provoca la destrucció cel·lular perquè provoca una sinapsis permanent i una sobreexcitació a la neurona postsinàptica.
- Mutacions genètiques. L'any 1993, un estudi realitzat a l'Hospital General de Massachusetts va demostrar que en el 20% dels casos d'ELA familiar hi ha una mutació del gen que codifica l'enzim coure-zinc superòxid dismutassa [SOD1], que controla les reaccions oxidatives. Aquest es troba en el cromosoma 21 locus q-21-22 i té un perfil hereditari autosòmic dominant . Hi ha 47 mutacions observades d'aquest enzim.

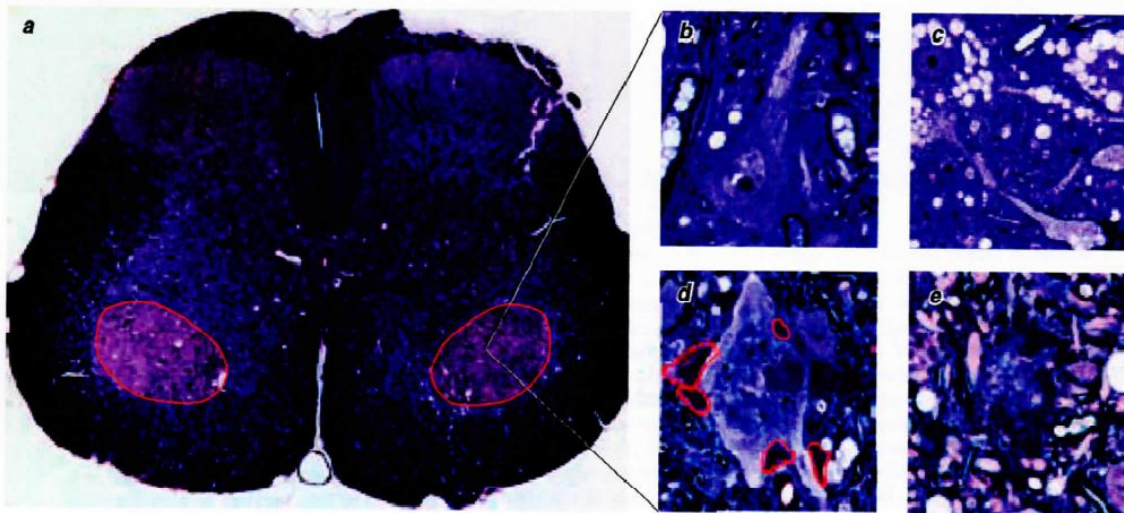


Fig. 6 – Evolució del procés neurodegeneratiu de motoneurones en un ratolí transgènic. La (a) mostra una secció de la medul·la espinal i en senyala l'asta anterior. A (b), (c), (d) i (e) es veu el soma de les motoneurones en diferents fases de degeneració des de l'etapa en que no apareixen signes visibles (b), fins a la desintegració cel·lular (e).

Font: Esclerosi Lateral Amiotròfica de J. Esquerda Colell.

Fa relativament poc que es va descobrir un altre gen que pot provocar la malaltia, però en aquest cas els primers símptomes apareixen al voltant

dels 12 anys i progressa lentament durant dècades. És el gen ALS2⁴ i codifica una proteïna de la qual no se'n sap la funció específica dins la cèl·lula i se l'ha anomenat *Alsina*. El famós astrofísic Stephen Hawking n'és un exemple de l'anomalia en aquest gen.

Per a poder estudiar les causes sense necessitat de fer estudis amb humans, s'ha inserint el gen humà SOD1 mutat a ratolins per a què desenvolupessin l'ELA. Més recentment, s'ha fet el mateix amb el de la ALS2.

Com es pot observar (Fig. 6), la hipòtesi dels radicals lliures està relacionada amb la de la mutació de la SOD1, ja que aquesta mutació provoca el mal funcionament de l'enzim coure-zinc superòxid dismutassa i permet l'acumulació de radicals lliures.

Totes aquestes teories s'han seguit investigant i s'ha trobat una explicació que les relaciona a quasi totes: l'excitotoxicitat.

El glutamat és el principal neurotransmissor utilitzat per les neurones per generar senyals excitadores. La seva concentració extracel·lular s'ha de trobar a nivells molt baixos (0,6 micromolar), ja que en excés provoca la mort neuronal. Quan el glutamat és alliberat de la neurona presinàptica activa uns receptors ionotròpics a la postsinàptica. Aquests receptors es converteixen en porus o canals que faciliten l'entrada postsinàptica de Na⁺ i Ca²⁺ a la segona neurona. L'ió sodi, a l'exercir un efecte despolaritzant, hi provoca un canvi elèctric, mentre que l'ió calci determina l'activació de diverses vies intracel·lulars.

El fenomen excitotòxic es produeix quan el medi extracel·lular té un persistent nivell alt de glutamat que força l'activació continuada dels receptors. Així es provoca una degeneració neuronal per excés d'estimulació dels receptors. En aquestes condicions, l'entrada desmesurada de Na⁺ i Ca²⁺ provoca un greu dany neuronal, ja que els mecanismes *homeostàtics*, que solen reduir el Ca²⁺

⁴ ALS són les sigles de la malaltia en anglès. Amyotrophic Lateral Sclerosis.

intracel·lular, queden saturats i no el poden mantenir en els seus nivells fisiològics. Una quantitat tan elevada de calci crea danys neuronals greus al posar en funcionament molts enzims alhora; a més, lesiona els mitocondris perquè es produeix una formació desmesurada de radicals lliures amb l'estrès oxidatiu que això comporta.

La pèrdua selectiva del transportador de glutamat *astroglial* GLT1 en humans morts a causa d'ELA i als ratolins transgènics amb la mutació de la SOD1 fan pensar que l'excitotoxicitat és un mecanisme patogènic comú a les formes familiars i a les formes esporàdiques d'ELA. És més, la forma epidèmica que presenta la població del Pacífic Est és una variant de la malaltia vinculada amb l'excitotoxicitat. La seva altíssima incidència es deu a la ingesta de llavors de l'espècie *Cycas*. La planta conté β -methiamino-L-alanina, un aminoàcid neurotòxic i potent activador del glutamat. Però la concentració d'aquest aminoàcid en el glutamat no és suficient per causar la malaltia. S'ha descobert que la toxina podria sintetitzar-se en cianobacteris simbiòtics en les arrels de la planta; en aquest procés la toxina ingressa en la cadena alimentària: el fruit es menja per ratapinyades, que els habitants d'aquesta regió consumeixen en les seves celebracions. Des de la bactèria fins als teixits de la ratapinyada la toxina s'ha concentrat unes deu mil vegades, potenciant el seu efecte neurotòxic a través de l'activació excitotòxica de receptors de glutamat.

El dany excitotòxic altera el reticle endoplasmàtic i afecta al processament i tràfic de proteïnes. Degut a una alteració en el medi intraluminal, les proteïnes queden emmagatzemades i s'activa el procés d'*autofàgia*. Si es tracta d'un fenomen limitat, opera com un mecanisme defensiu que aïlla i elimina els components cel·lulars danyats, però quan l'autofàgia assoleix una mida notable porta a la degeneració neuronal. És probable que els cossos d'inclusió que apareixen en el soma de les motoneurons amb mostres patològiques d'ELA tinguin relació amb estructures autofàgiques.

Per últim, cal esmentar la neuroinflamació, que és la invasió del sistema nerviós per leucòcits circulants i l'activació de la microglia, i és un element

principal de la patogènia de l'ELA. Les zones afectades per degeneració neuronal en un pacient es caracteritzen per l'acumulació de cèl·lules *microglials* i *astroglials* hipertròfiques. També existeix una moderada infiltració de leucòcits, que forma Cossos de Bunina (Fig. 7) en les motoneurons inferiors. Aquesta resposta inflamatòria pot tenir conseqüències ambivalents: serveix de defensa o protecció, però pot incrementar el dany neuronal.

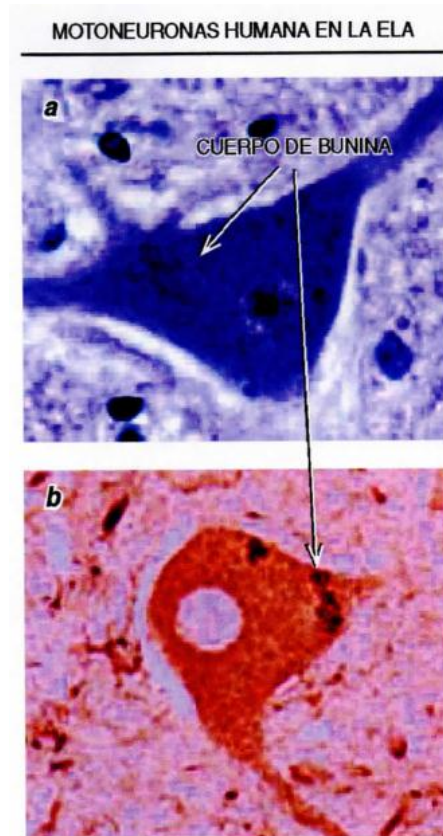


Fig. 7 – Motoneurons de medul·la espinal humana afectades d'ELA que presenten cossos de Bunina. Aquests són eosinòfils que es troben a l'interior del soma neuronal, és a dir, són leucòcits granulars de funció fagocitària amb afinitat als complexos antigen-anticòs. Això significa que donen una resposta inflamatòria, una de les característiques que tenen les motoneurons afectades d'ELA

Font: Esclerosi Lateral Amiotròfica de J. Esquerda Colell.

7. TRACTAMENTS APLICATS

Encara no s'ha desenvolupat un tractament que curi la malaltia, per tant, s'ha d'intentar prolongar la capacitat funcional dels malalts, promoure la seva independència i garantir-los la millor qualitat de vida possible. Així que el tractament s'ha d'enfocar des d'un punt de vista multidisciplinari incloent el farmacològic, el simptomàtic i el rehabilitador. Aquest punt de vista multidisciplinari es basa en el seguiment del pacient des de diverses àrees mèdiques que són la neurologia, la pneumologia, la fisioteràpia i la dietètica principalment.

El tractament farmacològic es basa en el riluzol, de la marca RILUTEK®, una substància que va aprovar l'Administració d'Aliments i Drogues dels Estats Units, ja que limita l'excitotoxicitat mitjançada per glutamat i allarga la supervivència. Però s'han de fer anàlisi periòdiques perquè no deixa de ser una droga que pot provocar diversos efectes secundaris.

El tractament simptomàtic és fonamental per a mantenir la qualitat de vida del pacient al màxim nivell possible. La debilitat es tracta amb rehabilitació adaptada a la fase clínica i l'estadi evolutiu del pacient per mantenir la independència i la funcionalitat el màxim temps possible. La *disfàgia*, canviant la consistència dels aliments, espessint els líquids i adoptant mesures posturals per a la ingesta. Quan passa a ser greu s'utilitza una sonda de gastrostomia. La *disàrtria* amb la realització d'un programa d'exercicis per millorar la mobilitat de la musculatura orofacial, afavorir la intel·ligibilitat del llenguatge i l'expressivitat; en fases més avançades, els sistemes de comunicació alternativa ajuden al pacient a comunicar-se. La insuficiència respiratòria amb fisioteràpia basada en l'execució de tècniques encaminades a suplir la capacitat dels músculs inspiratoris i expiratoris, però hi ha pacients que presenten una hipoventilació nocturna i necessiten ventilació mecanitzada nocturna, i en casos més greus, ventilació mecànica permanent. Pel que fa a l'espasticitat, les enrampades, les fasciculacions, la sialorrea i l'estrenyiment, s'aplica un tractament farmacològic específic per a cada un. Els medicaments normalment receptats són el

baclofeno, el sulfat de quinina, el *lorazepam*, l'*amitriptilina* i laxants, respectivament.

Molts pacients passen per una etapa de depressió que es tracta amb ajuda psicològica, tant per a ells com per a la família, i amb antidepressius.

El tractament rehabilitador consisteix en realitzar exercicis de fisioteràpia d'acord amb les necessitats de cada estadi evolutiu (veure pàg. 12). En el primer estadi consisteix en realitzar exercicis que mantinguin els balanços articulars i potenciïn la musculatura sense causar fatiga. En el segon es basa en mantenir, a la mesura de lo possible, la força muscular i els balanços articulars, i evitar l'atròfia per desús. En el tercer i el quart s'intenta mantenir la màxima independència funcional. En el cinquè s'ha d'instruir a la família del malalt sobre les cures que aquest necessita i les ajudes tècniques que poden millorar la seva qualitat de vida. Arribats al sisè estadi es valora si el pacient està bé en el seu domicili o necessita ser ingressat en una clínica.

Quan s'acosta el desenllaç, s'ha de procurar que el malalt estigui el més reconfortat possible i, si es pot, se li ha de donar la opció de morir a casa envoltat dels seus familiars.

8. TREBALL DE CAMP

Afecta l'estat nutricional en les limitacions de les activitats de la vida diària en pacients d'ELA amb i sense ventilació mecànica?

Hipòtesi. Des del meu punt de vista la desnutrició incrementa la debilitat muscular pròpia de l'ELA i afavoreix l'aparició d'insuficiència respiratòria.

Objectius.

1. Poder parlar amb pacients d'ELA.
2. Demostrar que els pacients amb un baix índex de massa corporal (IMC) tenen més símptomes mesurats per l'escala ALSFRS.
3. Demostrar que els pacients amb IMC més baix necessiten ventilació mecànica amb major freqüència que els que tenen un IMC conservat.

Fonament teòric. L'ELA és una malaltia neurodegenerativa progressiva que comporta una debilitat muscular que pot produir la necessitat de ventilació mecànica quan la debilitat afecta al diafragma. A més, aquesta debilitat ve donada per l'atròfia del múscul, per la qual cosa el pacient perd massa muscular.

Població. 10 pacients afectats d'ELA visitats a la consulta multidisciplinària d'ELA de l'Hospital Universitari de Bellvitge. Dintre d'aquests en distingim 5 amb ventilació assistida a domicili i 5 sense.

Equipament.

- Full de recollida de dades⁵ on s'anoten: l'edat, el sexe, el temps des del diagnòstic, el pes, l'alçada, l'ús de ventilació mecànica i l'escala funcional ALSFRS.
- La història clínica del pacient per aconseguir les dades de pes, alçada i temps de diagnòstic, ja que no mesuraven ni pesaven als pacients

⁵ Se'n troba un full de recollida de dades de mostra a l'annex I.

durant la consulta de pneumologia, on es passaven els formularis, sinó en la consulta de la dietista i molts d'ells no se'n recordaven quan de temps feia que els havien diagnosticat.

Mètode.

Aquest és un estudi observacional de tall transversal (obtenció de les dades durant una visita mèdica, sense seguiment del pacient).

S'ha de posar en contacte amb un metge responsable del seguiment de pacients d'ELA per tal d'aconseguir el permís per treballar amb els seus pacients.

El dia de la consulta s'entrevista a aquells malalts que han donat el seu consentiment, cal informar-los de la confidencialitat del procés.

Un cop recollides les dades es fa una anàlisi descriptiva d'aquestes i es realitzen les gràfiques per tal d'observar la relació entre unes i altres.

Resultats.

Pacient	Sexe	Edat	IMC ⁶	Dx (anys)	Ventilació	Punts ALSFRS
1	Home	67	26,5	10	No	11
2	Home	70	19,7	2	No	33
3	Dona	70	30,4	3	Sí	17
4	Dona	82	19,05	2	No	28
5	Home	58	22,7	2,5	No	17
6	Dona	83	19,8	1	No	21
7	Home	66	33,3	5,5	Sí	30
8	Home	79	23,4	0	Sí	33
9	Home	65	24,6	1	Sí	12
10	Home	54	32	3	Sí	12
	-	\bar{x} =69,4	\bar{x} =25,15	M_e =2,25	-	\bar{x} =21,4

Fig. 8 – Taula de totes les dades recollides durant les visites dels pacients que mostra, a la última fila, la mitjana (\bar{x}) d'edat, d'IMC i de punts al test ALSFRS, i la mediana (M_e) del temps de diagnòstic (Dx) de tots els pacients visitats, en total 10.

La moda en el temps de diagnòstic és de 2 anys, dada que no s'allunya gaire de la mediana.

Font: pròpia

⁶ L'IMC (kg/m²) mostra la massa d'un individu respecte a la seva superfície corporal i reflexa l'estat nutricional d'aquest. Els valors adequats o conservats són de 21 a 25, així que considerem un estat nutricional insuficient quan el valor de l'IMC és més baix de 21.

Pacient	Preguntes ALSFRS										Total
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	
1	0	4	2	0	0	0	1	0	0	4	11
2	4	4	4	3	1	1	4	4	4	4	33
3	4	2	3	4	3	0	0	0	0	1	17
4	4	4	4	4	3	3	3	0	0	3	28
5	4	4	3	1	0	1	1	0	0	4	17
6	3	4	2	3	3	1	1	0	0	4	21
7	4	4	4	3	2	4	4	3	3	1	30
8	4	4	4	3	3	4	4	3	4	0	33
9	4	4	3	1	0	0	0	0	0	0	12
10	4	4	4	0	0	0	0	0	0	0	12

Fig. 9 – Taula que mostra els punts obtinguts per cada pacient en cadascun dels ítems:

- A = Parla;
- B= Salivació;
- C= Deglució;
- D= Escriptura;
- E= Maneig d'utensilis;
- F= Vestit i Higiene;
- G= Ficar-se al llit i *abrigallar-se*;
- H= Caminar;
- I= Pujar escales;
- J= Respiració.

Al final es poden veure les puntuacions totals obtingudes.

Font: pròpia.

IMC		Edat		Dx (anys)		Punts ALSFRS		Respiració ALSFRS		Deglució ALSFRS	
Ventilats	No ventilats	V.	No V.	V.	No V.	V.	No V.	V.	No V.	V.	No V.
30,4	26,5	70	67	3	10	17	11	1	4	3	2
33,3	19,7	66	70	5,5	2	30	33	1	4	4	4
23,4	19,05	79	82	0	2	33	28	0	3	4	4
24,6	22,7	65	58	1	2,5	12	17	0	4	3	3
32	19,8	54	83	3	1	12	21	0	4	4	2
28,74	21,55	66,8	72	3	2	20,8	22				

Fig. 10 – Taula on es recullen totes les dades a estudiar separats en pacients ventilats i en no ventilats. N'hi ha cinc de cada. Els valors de cada fila es corresponen tots amb el mateix pacient, un per als ventilats i l'altre per als no ventilats. Per tant, hi ha dos pacients per fila, però sempre en el mateix ordre.

Així, podem comparar les dades dels ventilats amb les dels no ventilats. Els ventilats tenen un IMC major, però els no ventilats són més vells i tenen més capacitat funcional. Per això totes les gràfiques presentades a continuació estan fetes a partir d'aquesta taula.

Font: Pròpia.

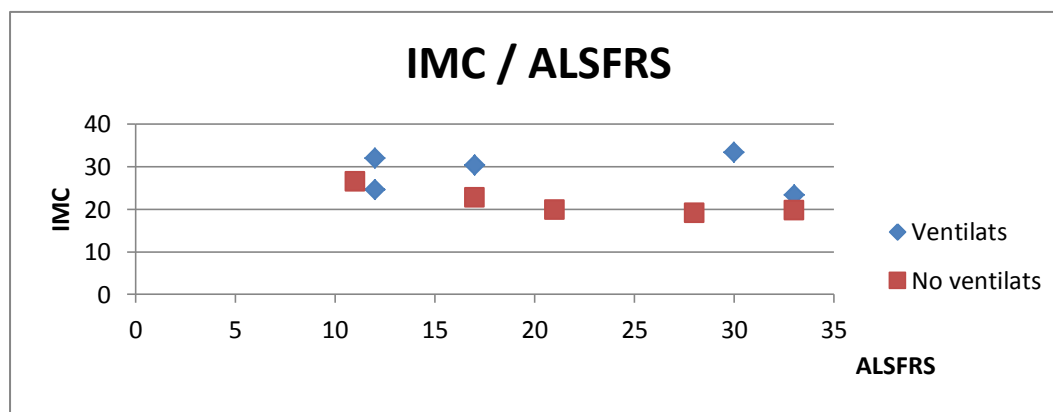


Fig. 11 – Gràfica de dispersió que mostra la relació entre l'IMC i la capacitat funcional de cada pacient. Com es pot observar, en els malalts no ventilats un menor IMC comporta una millor capacitat funcional, mentre que en els ventilats no existeix aquesta relació, però en general tenen un IMC major que els no ventilats.

Font: pròpia.

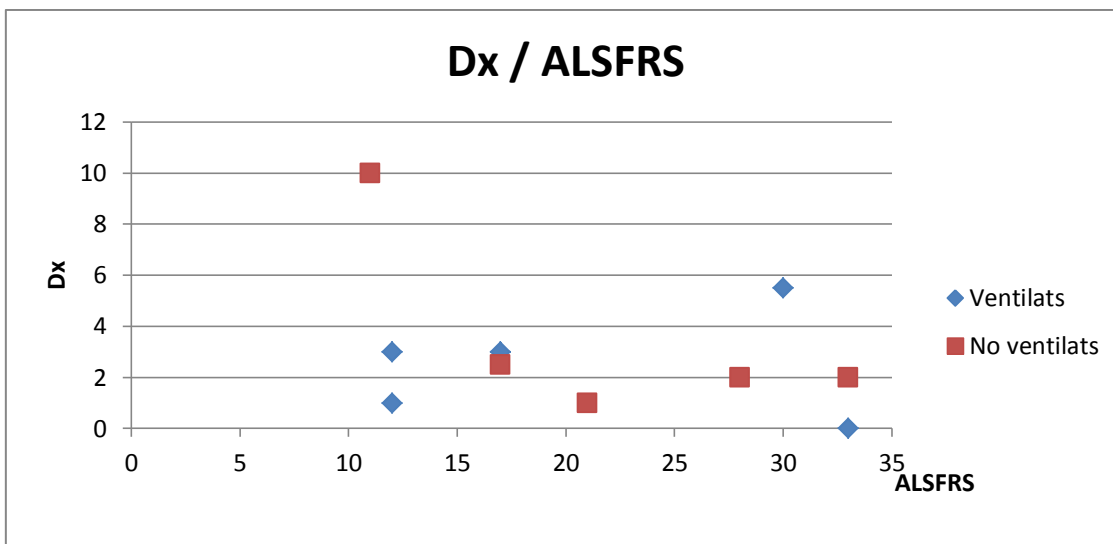


Fig. 12 – Gràfica de dispersió que mostra la relació entre el temps des del diagnòstic i la capacitat funcional. Es veu com en els malalta no ventilats, en general, com més recent és la malaltia més capacitat funcional tenen, mentre que en els ventilats no hi existeix cap relació.

Font: pròpia

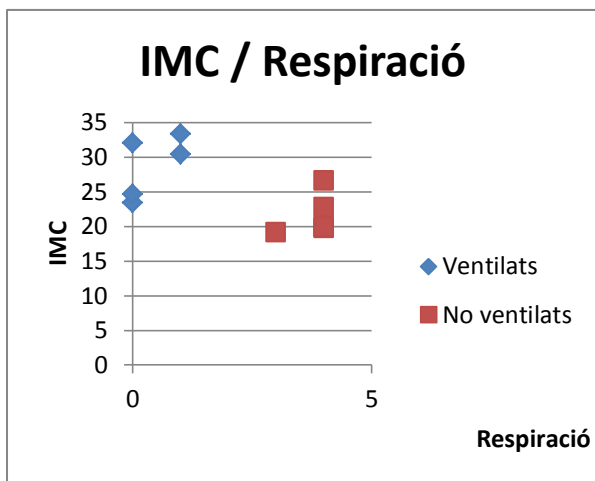


Fig. 13 – Gràfica de dispersió que mostra la relació entre l'IMC i la capacitat funcional respiratòria. Els ventilats, amb una puntuació entre zero i u, presenten un IMC més alt que els no ventilats, amb una puntuació entre tres i quatre.

Font: pròpia.

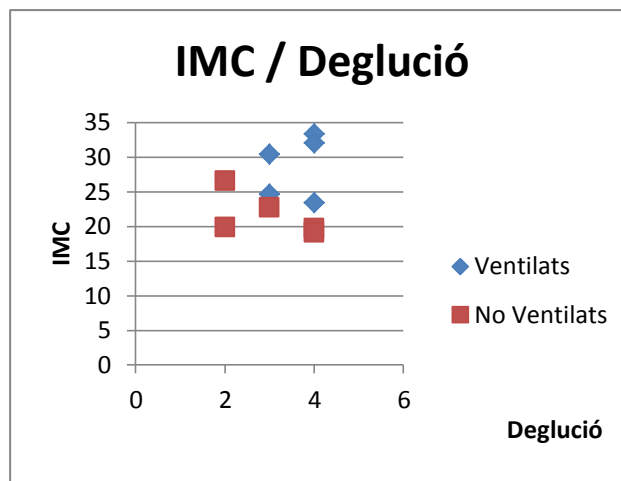


Fig. 14 – Gràfica de dispersió que mostra la relació entre l'IMC i la capacitat funcional de deglució, però en realitat no existeix tal relació, ja que tan els ventilats com els no ventilats tenen diferents graus de disfàgia independentment del seu estat nutricional, tot i que els pacients ventilats tenen una millor capacitat de deglució.

Font: Pròpia.

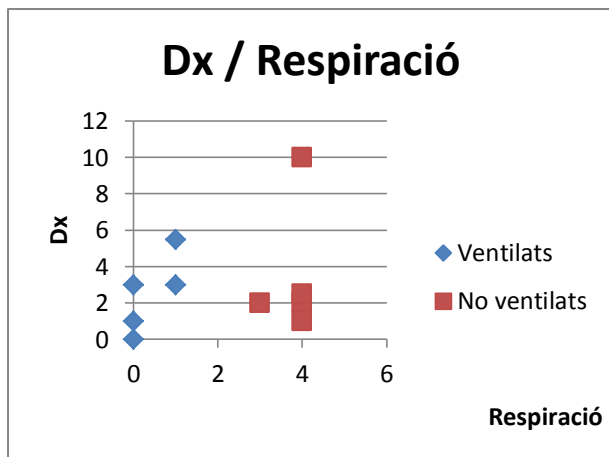


Fig. 15 – Gràfica de dispersió que mostra la relació entre el temps des del diagnòstic i la capacitat funcional respiratòria. Aquesta relació no existeix, ja que tan els malalts ventilats com els no ventilats, en general, tenen un temps des del diagnòstic similar.
Font: Pròpia.

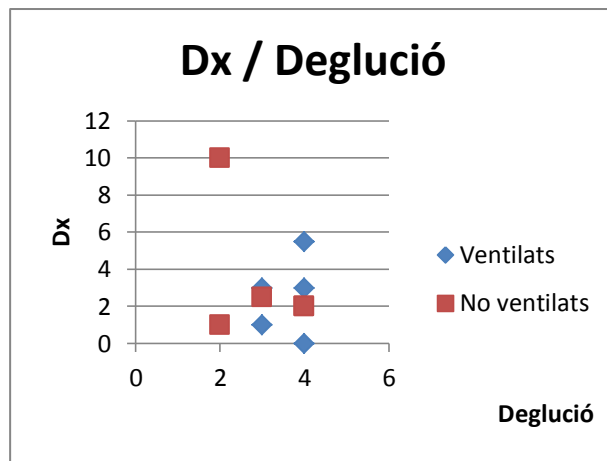


Fig. 16 – Gràfica de dispersió que mostra la relació entre el temps del diagnòstic i la capacitat funcional de deglució. Tal relació no existeix perquè tan els malalts ventilats com els no ventilats tenen diferents graus de disfàgia independentment del temps que portin diagnosticats.
Font: Pròpia.

La mitjana d'edat dels pacients visitats és de 69.4 anys i hi predominen els homes sobre les dones en una proporció de 2,3:1 (Fig. 8). També podem observar que els pacients no ventilats tenen un IMC més baix que comporta un millor estat funcional, mentre que amb els ventilats no hi ha cap relació entre l'IMC i l'estat funcional (Fig. 11).

També podem observar que no es compleix el que formula la hipòtesi, ja que els pacients ventilats tenen un IMC superior que els que no porten ventilació.

Després d'observar la falta de relació entre el test ALSFRS i l'IMC o el temps des del diagnòstic en anys s'ha disminuït la cerca a la relació entre l'IMC i el temps des del diagnòstic amb dos dels ítems de l'ALSFRS: la respiració i la deglució, però tampoc ha quedat demostrada cap relació.

Interpretació dels resultats.

Tot i el fonament teòric, les dades recollides demostren que només hi ha una relació entre la puntuació obtinguda al test i l'IMC en el pacients no ventilats, ja que en els altres paràmetres les dades estan més disperses (Fig. 11, 13 i 15).

Al no existir cap relació entre el temps des del diagnòstic i els punts obtinguts al test es demostra que cada pacient evoluciona a un ritme diferent (Fig. 9, 12, 14 i 16), tot i que tots ells semblen seguir un patró: les primeres capacitats que perden són les de caminar i pujar escales i més tard la del maneig d'utensilis, la de vestir-se i netejar-se i la d'estirar-se al llit i abrigallar-se.

Cal tenir en compte que el nombre de pacients emprats per a l'estudi és reduït (10 en total) i que hi ha dispersió tant pel que fa a l'edat com pel temps des del diagnòstic de la malaltia en cada pacient.

Discussió.

S'ha rebutjat la hipòtesi. Al donar tots els resultats al revés: en els pacients no ventilats, com menys IMC més capacitat funcional tenen i, els pacients ventilats, no segueixen cap pauta, però tenen un IMC major que els no ventilats.

Es podria pensar que això es deu a que els pacients, al estar en tractament, també se'ls cuida més, és a dir, la dietista procura que no els hi falti cap tipus d'aliment, i al tenir grans dificultats per moure's, no cremen tot el que ingereixen, tant per via oral com per una sonda nasogàstrica. Així que el fet de que la hipòtesi de treball no s'hagi complert (en les condicions i amb el nombre de pacients emprats) s'ha d'interpretar com a un èxit de la medicina en el sentit de que com més aviat es diagnostiqui la malaltia i el pacient estigui mèdicament controlat i rebi les millors atencions possibles (alimentació, fisioteràpia, etc.) millor serà la seva qualitat de vida, cosa que també s'ha pogut demostrar a partir del treball realitzat independentment de la hipòtesi de partida.

9. CONCLUSIONS

Conclusions del treball de camp.

El ritme d'evolució de la malaltia és particular per a cada pacient, tot i que tots ells segueixen un patró en l'ordre d'aparició dels símptomes. A més, donat que estan rebent un tractament multidisciplinari no tenen dèficit nutricional i per tant, des del coneixement actual de la malaltia i fins a la descoberta de noves teràpies (pal·liatives o curatives) és important que des del primer moment del diagnòstic el pacient segueixi les pautes multidisciplinàries per tal de retardar al màxim les conseqüències devastadores de la malaltia.

Conclusions del treball de recerca.

S'han complert els tres objectius que m'havia fixat: intentar entendre els mecanismes pels quals es produeix la malaltia, he llegit diversos articles amb els quals m'he pogut informar de totes les teories que han anat sorgint sobre la causa de l'ELA i he de dir que la més interessant per mi és la de l'excitotoxicitat, ja que uneix la majoria de teories que s'havien plantejat anteriorment; també he pogut realitzar els estudis pertinents per comprovar la meva hipòtesi, ja que tot i que la meva hipòtesi no s'hagi complert, he pogut realitzar tot el procés d'investigació que es compon d'un període d'observació i un altre d'anàlisi de dades; i per últim, però no menys important he pogut parlar amb pacients d'ELA i amb els seus familiars. Aquest era el meu principal objectiu a l'hora de fer aquest treball, anar a la consulta i parlar amb ells encara que només fos per fer-los l'enquesta i he de dir que m'ha agradat molt i he pogut veure com afronten la malaltia. Això últim depèn totalment de la manera de ser de cada pacient: alguns s'ho prenen com una cosa que ha de passar i intenten fer una vida el més normal possible i n'hi ha d'altres que els costa acceptar-ho i ho passen realment malament a mida que veuen que perden facultats.

10. GLOSSARI

- ABRIGALLAR-SE. Estirar els llençols del llit i tapar-se.
- ALSINA. Proteïna codificada pel gen ALS2 de la qual no se'n sap la seva funció específica dins la cèl·lula.
- AMITRIPTILINA. Antidepressiu que s'utilitza per tractar la sialorrea, ja que un dels efectes secundaris és la sequedat bucal.
- ASTROGLIAL. Col·lectiu d'astròcits, un tipus de cèl·lules glials localitzades al cervell i a la medul·la espinal. Tenen nombroses funcions durant la sinapsis.
- AUTOFÀGIA. Procés pel qual la cèl·lula fagocita els seus propis orgànuls.
- BACLOFENO. Relaxant muscular que actua en la regió medul·lar disminuint l'alliberació de glutamat.
- CYCAS. Planta de la família cicadàcia originària del sud del Japó.
- DISÀRTRIA. Dificultat per a la pronunciació de les paraules en algunes malalties nervioses.
- DISFÀGIA. Dificultat o impossibilitat d'empassar.
- ESPASTICITAT. Contracció tònica involuntària d'un múscul o un grup muscular.
- FASCICULACIÓ. Contracció voluntària de diverses fibres musculars que estan en contacte amb un sol filament nerviós.
- HIPERREFLÈXIA. Augment de la intensitat dels reflexos osteotendinosos.
- HOMEOSTÀTIC. Relatiu a un conjunt de fenòmens d'autoregulació, que condueixen al manteniment de la constància en la composició i propietats del medi intern d'un organisme.
- LORAZEPAM. Ansiolític que presenta efectes sedants i de relaxació muscular.
- MICROGLIAL. Cèl·lules glials petites amb nucli allargat i amb prolongacions curtes i irregulars que formen part del sistema immunitari del cervell i tenen capacitat fagocitària.
- RADICALS LLIURES. Molècula altament reactiva i inestable pel fet de tenir, com a mínim, un electró desaparellat, que és susceptible de crear enllaços amb altres àtoms o molècules per tal d'aconseguir l'estabilitat electroquímica.
- SIALORREA. Salivació excessiva que pot ocasionar baveig i ennuegament en els pacients amb disfàgia.
- SIRINGOMIÈLIA. Trastorn en el qual es forma un quist a la medul·la espinal.

11. BIBLIOGRAFIA

Aquest treball de recerca s'ha elaborat a partir de:

- Els articles:
 - M.C. ARRABAL CONEJO, F. FERNÁNDEZ MARTÍN, A. LUQUE SUÁREZ, N. MORENO MORALES, J.A. ARMENTA PEINADO, F. GUILLÉN ROMERO. (2000). “Fisioterapia y esclerosis lateral amiotrófica” *Fisioterapia* nº 22: Pàg. 199-205.
 - ESQUERDA COLELL, Josep E. (2006). “Esclerosis Lateral Amiotrófica” *Mente y Cerebro*. 2006 (nº17). Pàg. 83-92.
 - P. L. McGEER, MD, and E.G. McGEER, PhD. (2002). “Inflammatory processes in amyotrophic lateral sclerosis” *Muscle & Nerve*. October 2002. Pàg. 459-470.
 - F. ORIENT-LÓPEZ, R. TERRÉ-BOLIART, D. GUEVARA-ESPINOSA, M. BERNABEU-GUITART. (2006). “Tratamiento rehabilitador de la ELA” *Revista neurología*. Abril 2006 (nº43). Pàg. 549-555.
 - DR. ROMANO, Daniel N. (2008). “Esclerosis lateral amiotrófica en la actualidad” *Revista de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires (SMIBA)*. Volumen 5. Sección 05-04.

- Les webs:
 - ALS ASSOCIATION. *About ALS*. [en línia]. Pàgina consultada el 25 de maig del 2011. <http://www.alsa.org/about-als/>
 - COMITÉ DE LA WORLD FEDERATION OF NEUROLOGY. *Criterios el Escorial para el Diagnostico de Esclerosis Lateral Amiotrófica*. [en línia]. Pàgina consultada el 9 de juny del 2011. www.medicalcriteria.com/es/criterios/neuro_als_es.htm
 - GABINETE MÈDICO Y PSICOLÓGICO ROMEU Y ASSOCIADOS. *Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)*. [en línia]. Pàgina consultada el 9 de juny del 2011. <http://drromeu.net/esclerod.htm>

- GOOGLE. *Imatges google*. [en línia]. Pàgina consultada el 19 d'octubre del 2011. <http://images.google.es>
- LANUTRIA (usuari). *Conociendo a Guam. Una isla paradisíaca*. [en línia]. Pàgina consultada el 19 d'octubre del 2011. <http://www.nocturnar.com/forum/turismo/423743-conociendo-a-guam-isla-paradisiaca.html>
- INSTITUT QUÍMIC BIOLÒGIC (IQB). *Atlas de la neurologia: esclerosis lateral amiotròfica*. [en línia]. Pàgina consultada el 16 de juliol del 2011. <http://www.iqb.es/neurologia/atlas/ela01.htm>
- MOTOR NEURON DISEASE ASSOCIATION. *What is MND?* [en línia]. Pàgina consultada el 28 de juliol del 2011. http://www.mndassociation.org/life_with_mnd/what_is_mnd/index.html
- MUSCULAR DYSTROPHY ASSOCIATION – ALS. *Hechos sobre la esclerosis lateral amiotròfica (ALS)*. [en línia]. Pàgina consultada el 13 de maig del 2011. <http://www.als-mda.org/espanol/esp-fa-als.html#whatis>
- NATIONAL INSTITUT OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE. *Esclerosis Lateral Amiotròfica*. [en línia]. Pàgina consultada el 13 de maig del 2011. http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/esclerosis_lateral_amiotrofica.htm
- SCIELO. *ALS: three letters that change the people's life for ever*. [en línia]. Pàgina consultada el 26 de setembre del 2011. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2009000400040

ANNEXOS