

**REGISTRO NACIONAL DE
ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA
PRUEBA PILOTO Junio 2015- Mayo 2016
(ReNELA)**

BECARIOS: DR. MARCELO CHAVES, DR. MARTIN GELMAN, DR. RUBÉN NACUL, DR. LUCIANO RECCHIA, DRA. MARIANA ROSAS, DR. HUGO SOLÍS.

INSTITUCIÓN POR LA QUE SE POSTULÓ LA BECA: ASOCIACIÓN ELA ARGENTINA

COORDINADORA: DRA. GISELLA GARGIULO-MONACHELLI

COLABORADORES: DRA. ANDREA LAUTRE, DRA. MARIELA BETTINI, DR. ERNESTO FULGENZI, DRA. ALEJANDRA FIGUEREDO.

INSTITUCIONES COLABORADORAS: SERVICIO NACIONAL DE REHABILITACIÓN; SOCIEDAD NEUROLÓGICA ARGENTINA; HOSPITAL J.A. FERNÁNDEZ.

EL PRESENTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN FUE REALIZADO CON EL APOYO DEL PROGRAMA DE BECAS “RAMÓN CARRILLO-ARTURO OÑATIVIA”, OTORGADAS POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN, A TRAVÉS DE LA COMISIÓN NACIONAL SALUD INVESTIGA.

NO HUBO CONFLICTOS DE INTERESES DURANTE LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO.

INDICE

2	RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	3
2.1	Resumen	3
2.2	Palabras clave	3
3	ABSTRACT Y KEY WORDS:.....	4
3.1	Abstract.....	4
3.2	Key words.....	4
4	INTRODUCCIÓN	5
5	MATERIALES Y MÉTODOS	13
5.1	Definición de ELA para el ReNELA.....	13
5.2	Variables Operativas.....	13
5.3	Descripción del ámbito de estudio.....	14
5.4	Tipo de estudio y diseño.....	14
5.4.1	ESTUDIO OBSERVACIONAL DE CORTE TRANSVERSAL.....	14
5.4.2	UNIVERSO O POBLACIÓN OBJETIVO.....	14
5.4.3	UNIDAD DE ANÁLISIS, CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	14
5.4.4	POBLACIÓN ACCESIBLE. MUESTRA. SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA. ANÁLISIS DE SESGOS.....	15
5.4.5	SELECCIÓN DE TÉCNICA E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	15
5.4.6	ASPECTOS ÉTICOS.....	15
6	RESULTADOS.....	16
7	DISCUSIÓN	20
8	RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA.....	21
9	COMUNICACIÓN DE RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN	21
10	AGRADECIMIENTOS	22
11	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	22

2 RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

2.1 Resumen

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que causa el deterioro de las neuronas motoras superior e inferior y lleva a la muerte al 50% de los enfermos en los primeros 3 años luego del diagnóstico, siendo la más frecuente de estas condiciones en los adultos. Su etiología es desconocida. Considerando los estudios existentes, se estima que la tasa de incidencia de la ELA para todas las edades sería de 1.6 personas por cada 100.000 habitantes, tasa que aumenta a 5 personas por cada 100.000 habitantes en la séptima década de la vida. La incidencia que se estima en Argentina es de 2 por 100.000 habitantes por año pero no existen cifras oficiales. La ELA no es una enfermedad de declaración obligatoria a nivel nacional por cuya razón surge la necesidad de realizar un estudio que describa el comportamiento de la enfermedad en el país, para lo cual se requiere el desarrollo de instrumentos para su vigilancia. Durante junio de 2015 y mayo de 2016, se llevó a cabo la prueba piloto del Registro Nacional de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ReNELA), con la colaboración de una red de 35 neurólogos ubicados en diversas provincias del territorio nacional, los cuales incluyeron los datos de pacientes diagnosticados con ELA a partir de las historias clínicas para posteriormente consolidar una base de datos de 215 pacientes. Si bien esta muestra no es representativa de la población del país, por lo que no se pudo construir un perfil epidemiológico de la ELA, la prueba piloto abre puertas de discusión sobre la implementación de sistemas de información en la vigilancia epidemiológica y su utilidad para la toma de decisiones en salud pública que merecen nuevas revisiones.

2.2 Palabras clave

Esclerosis Lateral Amiotrófica, Epidemiología, Vigilancia.

3 ABSTRACT Y KEY WORDS:

3.1 Abstract

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disease that affects superior and inferior motor neurons and leads to death almost 50% patients among three years after diagnostics; it is the most common motor neuron condition in adults. Its etiology is unknown. The researches available points that ELA incidence for all ages would be 1.6 per 100.000 residents, this rate increases to 5 per 100.000 residents close to seventy years. The incidence in Argentina is 2 per 100.000 residents but there is no official data. ALS is not a notifiable disease in our country, so it is relevant to develop researches to describe it with the right instrument for epidemiologic surveillance. Between June 2015 and May 2016 was carried out the pilot project for an Amyotrophic Lateral Sclerosis National Registry (ReNELA for its acronym in spanish) with the cooperation of a 35 neurologist's network located in different states around the country, who included data from clinical records of ELA patients to conform a final data base of 215 cases. This sample it is not representative of Argentinean population so it was not possible to establish an epidemiological profile for ELA, but this project highlights the debate about the implementation of information systems for epidemiologic surveillance and its potential to support the decision making process in public health.

3.2 Key words

Amyotrophic lateral sclerosis, Epidemiology, Surveillance.

4 INTRODUCCIÓN

La Esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es la enfermedad de motoneuronas común entre los adultos, la cual causa el deterioro de las neuronas motoras superiores e inferiores. Desde el punto de vista clínico existen dos tipos de ELA: esporádica (90% de los casos) y familiar (10%). La etiología es desconocida, sin embargo, se han propuesto los siguientes mecanismos etiopatogénicos: un desbalance en el estrés oxidativo, la excitotoxicidad mediada por glutamato, mecanismos de autoinmunidad, deficiencias de factores tróficos y acción de factores ambientales (como infecciones virales y alteraciones minerales). La gravedad de esta enfermedad radica en su curso fatal en pocos años, en la ineficacia relativa de los tratamientos y la demora entre el inicio de los primeros síntomas hasta arribar a un diagnóstico.

Epidemiológicamente es más común en los hombres, sin embargo, con el aumento de la edad la frecuencia se iguala entre hombres y mujeres. La edad de inicio se ubica entre los 40 y 70 años. Debido a su letalidad, la ELA aparece como una enfermedad rara, con una prevalencia de 1-8 cada 100.000 habitantes por año. Sobre los estudios existentes, en su mayoría de Europa, se estima que la tasa de incidencia de la ELA para todas las edades sería de 1.6 personas por cada 100.000 habitantes, tasa que aumenta a 5 personas por cada 100.000 habitantes en la séptima década de la vida^{1 2 3}.

Los pacientes que padecen ELA presentan una combinación de signos y síntomas de motoneurona superior (MNS) y motoneurona inferior (MNI) en cuatro regiones centrales del sistema nervioso: tronco encefálico, cervical, torácico y lumbar. Según la región predominante en que aparecen los primeros síntomas, puede clasificarse el inicio de la enfermedad como Bulbar, Cognitivo/conductual, Espinal, Generalizado o Respiratorio. Debido a la falta de un marcador biológico que establezca o confirme el diagnóstico de ELA, la identificación de esta entidad es fuertemente dependiente del reconocimiento clínico de los signos y síntomas. La Federación Mundial de Neurología a través del Subcomité de Enfermedades de Motoneurona reunido en El Escorial (España), propuso en 1990 lo que se conoce como los “criterios diagnósticos” para ELA y una clasificación basada en los “niveles de certeza”⁴. Estos criterios fueron revisados en la reunión de consenso de Airlie (Virginia, USA) en 1998⁵, en particular en lo que concierne a los niveles de certeza diagnóstica. El agregado, en esta última revisión, de la categoría “ELA clínicamente

probable - sustentada por laboratorio” marca una diferencia esencial con los primeros niveles de certeza de El Escorial porque la combinación de hallazgos clínicos y de electromiograma (EMG) es usada en la evaluación diagnóstica.

Según los criterios originales, el diagnóstico de ELA requiere:

1. Evidencia de degeneración de MNS al examen clínico.
2. Evidencia de degeneración de MNI al examen clínico, electrofisiológico o neuropatológico.
3. Diseminación progresiva de los síntomas en un miembro o hacia otros miembros o regiones, según el relato del paciente o el examen.
4. Ausencia de evidencia (electrofisiológica o patológica) de otra enfermedad que explique los síntomas del paciente.

Como se describió anteriormente, existen dos formas de ELA: esporádica y familiar, siendo esta última causada en un 20% por mutaciones en el gen de la superóxido dismutasa 1 (SOD1). Adicionalmente, evidencias de familias con miembros afectados de ELA, otros afectados con Demencia Frontotemporal (DFT) y otros con DFT asociada a signos de motoneurona, confirman la existencia de un espectro entre la ELA y la DFT. El análisis de ligamiento de estas familias identificó un locus en el brazo corto del cromosoma 9 que recientemente fue descubierto como una expansión de hexanucleótidos no codificantes GGGGCC en el gen C9ORF72⁶. Datos recientes adjudican hasta un 40% de las formas familiares de ELA o DFT a dicha expansión. La etiología en las formas esporádicas es desconocida; sin embargo, hasta un 7% también puede deberse a la expansión de hexanucleótidos en individuos caucásicos de origen Europeo del Norte⁷.

Epidemiológicamente, la incidencia en la ELA esporádica es un 20% a 60% mayor en hombres que en mujeres y aunque a mayor edad aumenta la incidencia tanto para hombres como para mujeres, hay una clara diferencia de género en pacientes menores de 40 años. La incidencia ajustada por edad es muy baja en las 4 primeras décadas (<1.5 cada 100.000 habitantes por año), alcanzando un pico entre los 60 y 79 años (10–15 cada 100.000 habitantes por año) y decreciendo luego⁸. Sabatelli y cols (2008) reportaron un índice masculino:femenino (M:F) de 2.5:1 en pacientes con edad de inicio antes de los 40 años, versus 1.2:1 en pacientes con inicio después de los 40 años⁹. Otros autores hallaron que el índice M: F entre pacientes con edad menor o igual a 40

años era de 3.6:1, esta diferencia de género en pacientes jóvenes podría implicar un rol protector de los esteroides sexuales femeninos que se perdería en la menopausia. Si bien la edad de inicio de la enfermedad puede comprender un rango entre los 18 a los 80 años, en estudios poblacionales el pico de incidencia ajustada a la edad es de 65 a 74 años⁸ y en estudios basados en centros de referencia el pico es más temprano, entre los 55 y los 60 años¹⁰.

Atendiendo a la historia, las tres categorías principales de ELA descritas por Aran, Charcot, Duchenne y otros en el siglo XIX y que en lo sucesivo demostraron tener un significado diagnóstico y pronóstico fueron la llamada parálisis bulbar progresiva (actual ELA de inicio bulbar), la ELA clásica de inicio espinal (Charcot) y una forma con compromiso exclusivo de motoneurona inferior denominada atrofia muscular progresiva (del inglés: progressive muscular atrophy - PMA)¹¹. Un estudio relativamente reciente, analizó la historia natural de cinco fenotipos (flail arm, flail leg, ELA de inicio bulbar, ELA de inicio espinal y PMA) con el fin de verificar la hipótesis de que existen diferencias pronósticas y en características demográficas (como el cociente M:F) entre ellos¹².

La incidencia que se estima en Argentina para ELA es de 2 por cada 100.000 habitantes por año, pero no existen cifras oficiales. Un reciente estudio retrospectivo incluyó pacientes con ELA radicados en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) al inicio de los síntomas. De un total de 103 pacientes (41 varones y 62 mujeres), 30 de ellos fueron diagnosticados entre el primero de enero y el 31 de diciembre de 2012 con una tasa media de incidencia de 1.04 por cada 100.000 habitantes¹³.

La ELA, al igual que otras enfermedades neurodegenerativas, no es una enfermedad de notificación obligatoria a nivel nacional, ya que los sistemas de vigilancia de enfermedades hoy vigentes están basados principalmente en recolectar datos relacionados con las enfermedades transmisibles. Por lo anterior, no contamos con datos epidemiológicos sobre la ELA que permitan estudiar su distribución y comportamiento a nivel poblacional. De allí surge la necesidad de realizar un estudio que describa el comportamiento de la enfermedad en el país. Los estudios existentes en la literatura mundial son de utilidad como parámetro orientativo pero no podemos afirmar ni descartar que el comportamiento de la ELA sea el mismo en Argentina o en las diferentes regiones que la

componen. Además, ya que casi todos los pacientes con ELA fallecen por esta enfermedad, está descrito que existe un paralelismo entre la tasa de mortalidad y la tasa de incidencia, dato que también resulta relevante verificar en nuestra población.

El primer paso para ello es conocer en profundidad su comportamiento en cuanto a la triada epidemiológica clásica: tiempo (¿cuándo aparece?), lugar (¿dónde hay mayor cantidad de gente afectada? ¿Cuál es su distribución geográfica?) Y persona (¿en quiénes aparece? ¿Qué características comunes tienen las personas en quienes aparece?). Así mismo, para llevar adelante un estudio epidemiológico es indispensable que las fuentes de datos sean uniformes, es decir, que se tomen los mismos datos, mediante el mismo método y con el mismo instrumento; de ahí en más, es importante que se puedan cargar a una matriz diseñada específicamente para el objetivo, validada y de interfaz simple para su posterior análisis¹⁴.

Dentro de los estudios ya realizados, hay uno de especial relevancia en cuanto a las posibles causas de ELA, el cual refuerza la necesidad de un estudio en nuestro país. Este es el caso de la ELA endémica del Pacífico Occidental. La isla de Guam se encuentra en el archipiélago de las Marianas, que formaron parte de la corona española hasta el año 1898. En ese año, Guam pasó a depender de Estados Unidos, mientras que el resto de las islas fueron vendidas a Alemania hasta después de la Segunda Guerra Mundial, que pasaron a ser un estado asociado a Estados Unidos. Guam fue ocupada por los japoneses durante esa guerra. Su población a principios del siglo XX estaba formada por los nativos (llamados “Chamorros”), españoles y pobladores procedentes de Filipinas e Iberoamérica, especialmente de México. En Guam, la ELA es conocida como “lítico” por los nativos. Existe la convicción de que la enfermedad no existía antes del siglo XX, que el primer paciente que la puede haber sufrido se remonta a 1904 y que la epidemia de enfermos se inició en la década de 1940, inicialmente en forma de ELA y más tarde como Parkinson-demencia¹⁵.

La primera descripción de la alta incidencia de ELA en Guam se debe a Koerner y a Arnold en la década de 1950, quienes la definieron como “clúster” geográfico. Posteriormente, diferentes estudios confirmaron este dato y su asociación a parkinsonismo-demencia, así como su descripción clínica y patológica o su evolución¹⁵. En estos años de seguimiento se ha confirmado que esta

elevada incidencia ha caído progresivamente y sigue decreciendo, con una frecuencia de menos de tres casos cada 100.000 habitantes por año aproximadamente.

Este hecho ha reforzado la hipótesis de un posible origen tóxico de la enfermedad, especialmente relacionado con la alimentación. En Guam la existencia de un origen tóxico local de la enfermedad tiene claros argumentos epidemiológicos a su favor ya que, por ejemplo, los Chamorro de la isla vecina de Saipán con el mismo genotipo que los de Guam no muestran una incidencia mayor de la enfermedad, donde la misma afecta a emigrantes Filipinos y hay una alta incidencia de formas conyugales y se cree que puede haber disminuido su frecuencia con los cambios dietarios de esa isla vecina. En este sentido, la posibilidad de que la ELA en Guam fuera producida por la ingestión de una semilla (cicad) se planteó ya inicialmente, dado que esta sustancia incluía neurotoxinas como la beta-metil-aminoalanina (BMAA) o la cicasina y su derivado metilazoximetanol (MAM). Este fruto, convertido en harina, era ingerido por los nativos mediante tortillas y su inclusión en la dieta de los Chamorros había ido disminuyendo al desarrollarse en la isla los hábitos occidentales. La principal objeción a esta posibilidad era la dosis, ya que no era posible que se ingirieran cantidades suficientemente altas para producir neurotoxicidad¹⁵.

La hipótesis más plausible ha sido planteada recientemente por Cox y Sacks¹⁶, quienes han sugerido la existencia de un mecanismo de biomagnificación. Los habitantes de Guam a través de la ingesta de zorros voladores (un animal vegetariano que se alimenta de las semillas con las neurotoxinas y que acumula y multiplica los neurotóxicos en su grasa), consumirían la cantidad de neurotoxinas suficientes para producir la enfermedad. La ingestión de los zorros voladores, considerados un manjar exquisito por los Chamorros y la difusión de las armas de fuego tras la segunda guerra mundial supuso un aumento de la caza e ingestión de los mismos, prácticamente hasta su extinción. Epidemiológicamente coincide el desarrollo de la enfermedad con el aumento del consumo de los zorros voladores y su extinción con la desaparición de la misma. El efecto biomagnificador estaría mediado por unas cianobacterias, que son simbióticas a las flores y colaboran en la fotosíntesis. Estas cianobacterias producen los neurotóxicos citados y algún producto más como esterilglucósido, de forma que las dosis de neurotóxicos ingeridos a través de los zorros voladores serían muchísimo más altas y pueden justificar la neurotoxicidad.

Este es un ejemplo de la importancia e implicancia de estudiar la enfermedad en nuestro país y no solamente mediante inferencias de otros estudios en otros lugares. Ante diferentes exposiciones puede comportarse diferente la misma patología, de la cual se sabe mucho y a su vez muy poco. Por ello es necesario que el estudio se lleve a cabo en nuestro país y no tomar como adaptables estudios de otras partes del mundo, sí como parámetro y sustrato para algunos ítems, pero no para caracterizar nuestra población afectada. Es un lugar de ocurrencia diferente y ello puede modificar las características de la patología.

La vigilancia en Salud Pública es una herramienta esencial para la evaluación, control y prevención de las enfermedades. En el mundo y en la Argentina la misma está atravesando una transición (conocida como transición epidemiológica) desde un enfoque de vigilancia exclusiva de las enfermedades infecciosas hacia uno de seguimiento de lesiones, enfermedades crónicas, enfermedades congénitas, exposiciones ambientales y riesgo ocupacional. El proceso de transición epidemiológica señala la variación de la incidencia de ciertos grupos de causas de mortalidad y morbilidad, tales como la disminución en la importancia relativa de las enfermedades transmisibles y afecciones originadas en el período perinatal, al incremento de las enfermedades crónicas y degenerativas, así como de causas relacionadas con la muerte por violencia denominadas “causas externas”. Hoy convivimos con verdaderos mosaicos epidemiológicos, donde según el espacio social que se analice, vamos a encontrar perfiles propios y diversos en una misma provincia, en una misma ciudad, en un mismo barrio o en una misma manzana¹⁷. A pesar de esta evolución y sus diferentes miradas, en nuestro país muchas condiciones todavía no son de notificación obligatoria ni tampoco existen sistemas de vigilancia para capturar tales condiciones. La falta de datos de morbilidad para las enfermedades no notificables hace que sea difícil acceder con precisión a las poblaciones en mayor riesgo y conocer la carga social y económica de este tipo de enfermedades. Se necesitan nuevos enfoques para cuantificar con más precisión las enfermedades sin notificación pero de interés, tales como la ELA.

El principal antecedente de nuestro proyecto se dio en el año 2008. En ese año, el Congreso de los Estados Unidos aprobó la Ley de Registro de Esclerosis Lateral Amiotrófica. La ATSDR (Agencia de Sustancias Tóxicas y Registro de Enfermedades) fue designada para crear y mantener el registro por su experiencia previa en un trabajo particular sobre ELA y por su experiencia en general con el diseño de otros registros de salud¹⁸.

Los objetivos, como lo define la Ley de Registro, son describir la incidencia y prevalencia de la ELA de una manera más exacta, examinar factores de riesgo como los ambientales u ocupacionales y caracterizar socio-demográficamente a las personas que padecen ELA. El registro también es importante por su uso innovador de los datos administrativos, como historias clínicas y registros de discapacidad, entre otros. Tradicionalmente, los registros se enfocan en la detección de enfermedades transmisibles, los cuales se basan solamente en los datos de los prestadores de salud para identificar los casos. Adicionalmente, se informó y convocó a participar activamente a los funcionarios públicos de salud, médicos e investigadores para entender mejor y abordar las necesidades de las personas con ELA y sus familias¹⁹.

Con base en este registro norteamericano, se plantea la creación de un Registro Nacional de ELA (ReNELA). Los principales objetivos de crear un ReNELA en nuestro país son: conocer el número de pacientes con ELA en un periodo específico (prevalencia), entender mejor a quiénes afecta la, examinar la relación entre la ELA con sus fenotipos o variantes clínicas y con otras enfermedades de motoneurona, caracterizar a las personas que padecen ELA y conocer el acceso a los servicios de salud de las personas con ELA en Argentina.

El ReNELA es un esfuerzo coordinado entre el Ministerio de Salud de la Nación, el Servicio Nacional de Rehabilitación (SNR), la Asociación ELA Argentina y miembros de la Sociedad Neurológica Argentina (SNA). Es importante que se incluya en el registro la mayor cantidad de personas con la enfermedad como sea posible para obtener la información más precisa. Es necesario aprender más acerca de la ELA como un paso importante en la batalla para descubrir una cura para la misma.

El objetivo general del proyecto fue desarrollar e implementar como prueba piloto el Registro Nacional de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ReNELA) en Argentina. Los objetivos específicos fueron:

- Construir y consolidar una base de datos unificada para los efectores involucrados
- Realizar un análisis epidemiológico descriptivo de la base de datos construida

- Evaluar el registro y su alcance respecto de la población afectada en el período seleccionado.

Los objetivos difieren de los presentados originalmente en el proyecto, debido a la variación del instrumento y las fuentes de datos finalmente posibles de obtener. El proyecto se planteó tomando como modelo el registro construido por la ATSDR (Agencia de Sustancias Tóxicas y Registro de Enfermedades) para el mismo fin en el año 2010 en conjunto con el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y la Asociación de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALSA) en Estados Unidos, con el propósito de conocer una cifra preliminar de prevalencia, de generar nuevas hipótesis, de conocer la adherencia de los pacientes a este tipo de sistema de registro y de establecer una red de neurólogos especialistas en ELA en las distintas regiones del país que registren a sus pacientes. Para ello crearon un portal web seguro que fue lanzado en 2010 para identificar los casos que no eran captados en sus bases de datos nacionales. En nuestro país no tenemos estadísticas oficiales para conocer los afectados por ELA, ni una ley que obligue a registrar los casos, ni un precedente de registro online. Por tal razón, luego de presentado el proyecto, no se pudo llevar adelante esta metodología de recolección de datos y el comité de Ética no pudo avalarlo. Adicionalmente, los organismos oficiales (SNR, SNA) contactados inicialmente para colaborar con datos para el registro, no participaron finalmente por motivos que exceden este proyecto.

5 MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 Definición de ELA para el ReNELA

A través de los 35 neurólogos especialistas distribuidos en varias provincias del país que realizaron los diagnósticos y completaron los datos de los pacientes, se ingresó al registro los pacientes con ELA definida o probable (incluyendo probable con sustento de laboratorio). La categoría de ELA posible sólo se incluyó en los casos que pudo ser evaluada; esta es una categoría que puede incluir varios diagnósticos diferenciales “No ELA” (como las neuropatías motoras inmunomediadas, canal estrecho cervical con mielopatía cervical, ELP) o alternativamente, puede convertirse en ELA definida o probable en el corto plazo.

5.2 Variables Operativas

Teniendo en cuenta el modelo de registro seleccionado, implementado y validado por la Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR) junto con el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y habiendo realizado las adaptaciones correspondientes debido a las fuentes de datos obtenidas, las limitaciones éticas y otros factores a mencionar en los apartados finales (resultados y discusión), se obtuvieron datos de las siguientes variables:

Código: Codificación construida para resguardar la identidad de cada persona ingresada al registro. Se basó en 7 dígitos compuestos por la provincia de residencia (dos letras), el género (una letra) y la fecha de inicio de síntomas (cuatro números en formato DD/MM).

Fecha de nacimiento: en formato DD/MM/AAAA

Género: M / F / Sin Especificar / Otros.

Tipo de cobertura en Salud: Según las categorías No tiene/Público, Prepaga/Obra Social y PAMI/PROFE.

Nivel de educación: Con las categorías Sin escolaridad/Analfabeto, Primaria incompleta, Primaria completa, Secundaria incompleta, Secundaria completa, Universitario/Terciario incompleto, Universitario/Terciario completo, No sabe.

Nacionalidad: Registrada a partir del País de nacimiento.

Provincia de residencia: Refiere a la provincia de residencia al momento del diagnóstico.

Localidad de residencia: Refiere a la Localidad de residencia al momento del diagnóstico.

Fecha de inicio de los síntomas: Se tuvo en cuenta la fecha referida en la Historia clínica sobre los primeros síntomas vinculados con la enfermedad.

Fecha del diagnóstico: Fecha que refiere la Historia Clínica del momento de diagnóstico de ELA.

¿Tiene el CUD?: Pregunta referida a si la persona con ELA tiene el Certificado Único de Discapacidad, categorizada para el análisis como Si, No, En Trámite, No sabe

Forma de Inicio: Según los primeros síntomas, las categorías fueron Bulbar, Espinal, Tronco, Generalizado, Respiratorio, Cognitivo/conductual.

Antecedentes familiares de ELA: Si, No, No Sabe.

5.3 Descripción del ámbito de estudio

Se buscó abarcar la mayor cantidad de personas afectadas por ELA, teniendo en cuenta todo el territorio nacional, para tal fin las 5 regiones del país (Centro, Sur, Cuyo, NEA y NOA) tuvieron un neurólogo representante.

5.4 Tipo de estudio y diseño

5.4.1 ESTUDIO OBSERVACIONAL DE CORTE TRANSVERSAL

Se registraron entre el 1 de Junio 2015 y el 10 de Mayo del 2016 los datos provenientes de historias clínicas de especialistas en el tema en centros de referencia de CABA (Hospital J.A Fernández entre otros) y de historias clínicas obtenidas a través de la red de Neurólogos regionales conformada para los fines de este proyecto (Provincias de Entre Ríos, Misiones, Santiago del Estero, Neuquén y Mendoza). Parte del trabajo fue verificar el correcto diagnóstico de los casos de cada región, completar la base y enviarla a la coordinación para su consolidación y análisis.

5.4.2 UNIVERSO O POBLACIÓN OBJETIVO

Todas las personas con ELA que residan en Argentina.

5.4.3 UNIDAD DE ANÁLISIS, CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

La unidad de análisis para el registro es la persona, la cual se incluye una sola vez. El criterio de inclusión es tener diagnóstico de ELA definida o probable (incluye probable con sustento de laboratorio) y los pacientes con ELA posible (como ELP), pero se excluirán pacientes con otros diagnósticos “No ELA” (por ejemplo, neuropatías motoras de otros orígenes, canal estrecho

cervical, etc) o bien que no se pueda determinar su patología. Además se excluyeron historias clínicas de personas que no residían en el país o bien hubieran fallecido previamente al período de estudio.

5.4.4 POBLACIÓN ACCESIBLE. MUESTRA. SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA. ANÁLISIS DE SESGOS.

La población accesible fue aquella proveniente de las Historias Clínicas que los profesionales incluyeron en el registro, en las diferentes regiones del país (CABA, Región centro, NEA, NOA, Cuyo y Sur) y que cumplieron los criterios de inclusión.

5.4.5 SELECCIÓN DE TÉCNICA E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se estableció un registro anónimo entre los becarios del proyecto que incluyó a pacientes vivos, con residencia en el territorio nacional, con diagnóstico de ELA. Se utilizaron como fuentes primarias las historias clínicas de los pacientes de la red neurológica del ReNELA previamente descripta. El instrumento utilizado fue una base de datos construida en función de las historias clínicas revisadas o confeccionadas para volcar los datos pertinentes al registro y su posterior análisis, mediante el programa Microsoft Excel 2013.

Es importante mencionar que los casos se identificaron teniendo en cuenta los fines del proyecto y no para el diagnóstico y/o tratamiento. Se utilizaron tanto las historias clínicas anteriores a la fecha de inicio de carga como casos nuevos confeccionados prospectivamente de centros de referencia para cada región del país. Se revisaron y descartaron duplicados teniendo en cuenta fecha de nacimiento, provincia de residencia y fecha de diagnóstico.

5.4.6 ASPECTOS ÉTICOS

La manera de garantizar los aspectos éticos en cuanto a la investigación fue mantener el anonimato del registro resguardando cualquier dato personal que pudiera identificar a la persona. Solo los médicos tratantes conocen los datos y están protegidos por el secreto médico. La base de datos está codificada como ya fue mencionado anteriormente.

6 RESULTADOS

En el período del proyecto, se logró construir una base con datos de 215 personas que padecen ELA, provenientes de las historias clínicas de la red de profesionales ya descrita en la metodología y acorde a los criterios ya explicitados en la misma. Debido a que se estudió a la población alcanzada por la red de neurólogos y no fue posible tomar una muestra representativa, no podemos realizar inferencias estadísticas generalizables a la población del país.

La distribución según género fue 54% hombres y 46% de mujeres. En cuanto a la provincia de residencia, el 67% de los pacientes residían en la región centro, dentro de la cual el origen más frecuente fue la provincia de Buenos Aires.

Tabla 1: Distribución de pacientes diagnosticados con ELA según provincia de residencia. República Argentina. 2015-2016.

N=215.

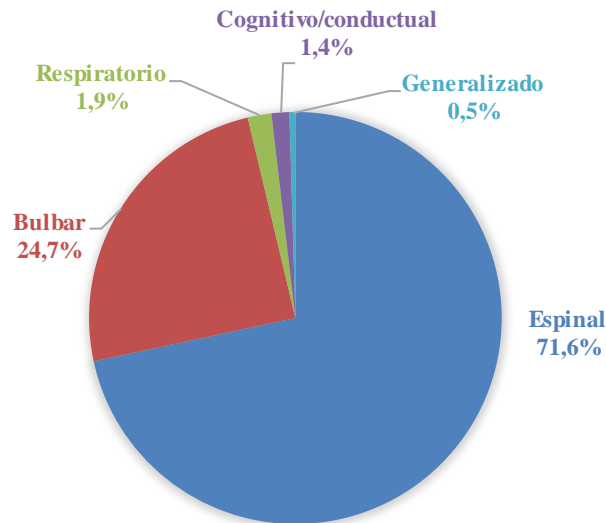
Región	Provincia de residencia	N	%
Centro	Buenos Aires-GBA	77	67
	CABA	33	
	Entre Ríos	20	
	Santa Fe	8	
	Córdoba	7	
NEA	Misiones	20	15
	Corrientes	7	
	Chaco	3	
	Formosa	3	
Cuyo	Mendoza	13	7
	San Juan	1	
NOA	Santiago del Estero	10	6
	Tucumán	2	
Sur	Neuquén	7	5
	Río Negro	2	
	Chubut	2	

Fuente: Elaboración propia según datos del proyecto ReNELA.

Según la edad de inicio de la enfermedad, el 73% (N=157) de las personas registradas comenzó con los primeros síntomas entre los 40 y los 70 años. Entre las personas que iniciaron sus síntomas con menos de 40 años, el 60% (N=15) fueron hombres. El 86% (N=185) del total de pacientes no

tuvo antecedentes familiares de ELA. La forma de inicio de la enfermedad más frecuente fue la espinal (72%).

Gráfico 1: Distribución de pacientes diagnosticados con ELA según forma de inicio de síntomas. República Argentina. 2015-2016. N=215



Fuente: Elaboración propia según datos del proyecto ReNELA.

La brecha identificada entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de ELA se muestra a continuación, medida en años. Se pudo realizar la descripción de esta variable en el 88% (N=189) de los casos registrados debido a que en el 12% (N=26) restante no se obtuvo la fecha de diagnóstico. En el 50% de los pacientes, el diagnóstico de ELA se realizó transcurrido menos de un año desde la aparición de los síntomas.

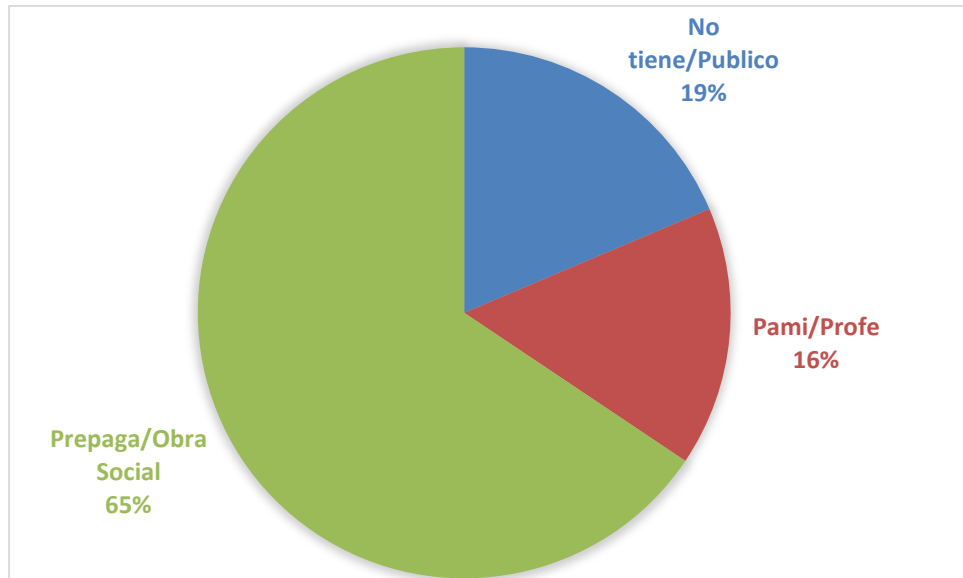
Tabla 2: Distribución de pacientes diagnosticados con ELA según la diferencia entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico. República Argentina. 2015-2016. N=189.

Dif FIS-FDx (Años)	N	%
Menos de 1 año	94	50
Entre 1 y 2 años	55	29
Entre 2 y 3 años	26	14
Entre 3 y 5 años	10	5
Mas de 5 años	4	2
Total general	189	100

Fuente: Elaboración propia según datos del proyecto ReNELA.

El 66% (N=141) de los pacientes incluidos en el registro contaban con cobertura de salud por prepaga u obra social, un 19% (N=40) por el sistema público y un 16% (N=34) por PAMI/PROFE (N=31 y 3 respectivamente).

Gráfico 2: Distribución de pacientes diagnosticados con ELA según cobertura en salud. República Argentina. 2015-2016. N=215



Fuente: Elaboración propia según datos del proyecto ReNELA.

El 39% (N=83) de los pacientes, al momento de recolección de la información, no tenía el Certificado Único de Discapacidad, el 36% (N=78) lo tenía y sobre el 18% (N=39) no fue posible obtener el dato.

Los resultados obtenidos no permiten realizar un perfil epidemiológico de la ELA en el país debido a que la muestra no es representativa, como se explicitó previamente. Sin embargo, la realización de este proyecto piloto permitió detectar las enormes dificultades que implica la construcción de un registro, dada la heterogeneidad de factores por los que se encuentra influida su implementación y los diversos actores involucrados.

Desde las fuentes oficiales de información (Ministerio de Salud de la Nación, Programa Nacional de Enfermedades Poco Frecuentes, SNR, PAMI, Dirección de Estadísticas e Información de Salud, Sociedad Neurológica Argentina) no se logró recolectar información para aportar al registro pese a haber mantenido contacto con todas las áreas y en el caso del SNR poseer un convenio firmado

con el aporte de datos. Este hecho se debió principalmente a factores políticos, debido a cambios en la gestión pública que conllevaron a que se modifiquen las autoridades con las que se estableció el contacto quedando sin efectos los compromisos verbales o escritos de colaboración previos.

Tampoco se pudo implementar la herramienta propuesta basada en el registro americano de ELA, descrito en el proyecto preliminar, debido a varios factores como la falta de antecedentes en la Argentina en materia de auto registro en salud y las normativas vigentes sobre confidencialidad, hecho que llevó al Comité de Ética a sugerir la construcción de una herramienta alternativa, ajustada a las posibilidades del país, de la cual da cuenta el presente informe. Este evento implicó adaptar el registro a la obtención de datos mediante historias clínicas e impidió la inclusión de casi 5000 personas que han contactado por diferentes vías a la Asociación ELA Argentina y sus filiales en diferentes provincias, debido a la imposibilidad de corroborar el correcto diagnóstico de las mismas.

Otros factores que influyen y merecen una consideración adicional que excede los alcances de este proyecto son las características del sistema de salud argentino (descentralizado, fragmentado), los diferentes requisitos de elegibilidad para cada una de las fuentes posibles de datos, los posibles obstáculos socio-demográficos de las personas en el acceso al sistema de salud, la complejidad en el diagnóstico de la enfermedad (no existen biomarcadores y se basa únicamente en la clínica), su evolución crónica-degenerativa, la baja sensibilidad en la sospecha por parte de los profesionales de la salud y la frecuente brecha entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico.

7 DISCUSIÓN

El objetivo general del proyecto fue desarrollar e implementar como prueba piloto el Registro Nacional de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ReNELA) en Argentina. Esta experiencia permitió identificar posibles factores que facilitarían la consolidación del registro y su continuidad para establecerse como una herramienta que permita caracterizar epidemiológicamente la ELA en el país.

En la Argentina no se cuenta con legislación en salud que enmarque a la ELA para ser notificada y cuyo registro forme parte de un proyecto sostenido en el tiempo. Un ejemplo para abrir el debate es la experiencia en EEUU donde previo a la implementación del registro mencionado de la ATSDR en el año 2010, el Congreso aprobó la Ley de Registro de Esclerosis Lateral Amiotrófica en 2008 y designó a esta agencia para crear y mantener el registro por sus trabajos previos sobre ELA y sus antecedentes en el diseño de otros registros de salud. Los objetivos, como lo definió la Ley de Registro, fueron describir la incidencia y prevalencia de la ELA de una manera más exacta, examinar factores de riesgo como los ambientales u ocupacionales y caracterizar socio-demográficamente a las personas que padecen ELA.

Por otra parte, no toda la población llega a la atención médica especializada requerida para el correcto diagnóstico y acompañamiento de la persona y su familia debido a las características propias de la enfermedad, dentro de las cuales se cuenta la presentación clínica inespecífica. Es tal la diversidad al comienzo de los síntomas que puede confundirse con enfermedades reumatológicas, respiratorias, otras enfermedades neurológicas o bien trastornos psíquicos, lo que imposibilita el diagnóstico precoz. Además es necesario realizar estudios de menor a mayor complejidad para arribar a un diagnóstico, el cual debe ser realizado por un neurólogo con conocimiento de la enfermedad. Esta situación genera demoras en el tratamiento que implicarían una mejora en la calidad de vida de los pacientes, pues si bien no hay cura, se practican diversas estrategias de intervención personalizadas, acorde a síntomas predominantes, entorno, aspectos socioeconómicos, entre otros.

En el marco de este proyecto, por parte de los becarios integrantes se describen dificultades en la recolección de los datos debido a varios factores, siendo el predominante la poca colaboración

recibida de otros colegas en sus regiones, con quienes se estableció el contacto explicando el proyecto y sus objetivos, pero sin tener éxito. Entendiendo a esta situación como falta de experiencia tanto por parte del equipo como por parte de la comunidad neurológica, se plantea la necesidad de diseñar para futuras iniciativas un plan que contemple la sensibilización y capacitación dirigida a los efectores y/o actores involucrados.

De los resultados alcanzados, con las salvedades metodológicas ya descriptas, hay diferencias con respecto a otros estudios realizados en otras partes del mundo ya citados en cuanto a distribución por sexo en personas con ELA y en la brecha registrada entre inicio de síntomas y fecha de diagnóstico. Estos hallazgos podrían servir de disparadores para futuros estudios en el tema.

8 RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

Aun con las dificultades explicitadas, el ReNELA puede ser un punto de partida para alentar futuras investigaciones más profundas sobre la ELA en Argentina. Por otro lado y respecto al proceso en sí, tenemos como expectativa: probar una herramienta que presupone un uso innovador de los datos e implementar un registro en salud en el contexto de un país que crece en cuanto a políticas enfocadas a la atención integral de la salud con una vigilancia activa que crece día a día (Vigilancia en Salud) y una voluntad del Ministerio de Salud de la Nación de fomentar las actividades de investigación.

9 COMUNICACIÓN DE RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

La comunicación de los resultados será realizada a la Asociación ELA Argentina como institución por la cual se postuló la beca para compartir a través de su página web con la comunidad que se contacta y espera información al respecto. También se confeccionará un resumen científico para el congreso argentino de neurología dirigido a los neurólogos que concurren al mismo de todo el país, en el cual se plantea debatir con los demás neurólogos las limitaciones mencionadas en los apartados de resultados y la discusión. Complementariamente se compartirá vía mail con el Programa Nacional de Enfermedades Poco Frecuentes y el Servicio Nacional de Rehabilitación con quienes se articuló en el proceso del armado del registro.

10 AGRADECIMIENTOS

Se agradece especialmente a las Asociación ELA Argentina por su aval como institución, a la Sociedad Neurológica Argentina, al Servicio Nacional de Rehabilitación y al Ministerio de Salud de la Nación por su interés en nuestro proyecto. .

Además se agradece y destaca a todos los profesionales que aportaron sus datos para la realización del registro sin ser becarios:

Dr. Agustin Mckinnon, Dra. Andrea Sotelo, Dr. Pablo Bragado, Dr. Federico Cejas, Dra. Marina Tamaño, Dra Marta Medina, Dra Ileana Giordano, Dra Natalia de Rosa, Dr Martin Cedrolla, Dr Emanuel Silva, Dra Silvana Guidici, Dr Fernando Avieux, Dr. Andrés Barboza.

11 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Logroscino G, Beghi E, Zoccolella S, Palagano R, Fraddosio A, Simone IL, Lamberti P, Lepore V & Serlenga L. (2005). *Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in southern Italy: a population based study*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 76: 1094-1098.
- 2) Piemonte and Valle d'Aosta Register for Amyotrophic Lateral Sclerosis (PARALS). (2001). *Incidence of ALS in Italy: evidence for a uniform frequency in Western countries*. Neurology 56: 239-244.
- 3) Sica REP & Dubrovsky A. (2001). *Esclerosis lateral amiotrófica y enfermedades relacionadas*. Buenos Aires: Editorial Científica Interamericana S.A.C.I.
- 4) Brooks BR (1994). *El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors*. J. Neurol. Sci. 124: 96-107.
- 5) Brooks BR, Miller RG, Swash M & Munsat TL. (2000). *El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis*. Amyotroph. Lateral. Scler. Other Motor Neuron Disord. 1: 293-299.
- 6) Hernandez DJ, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, Nicholson AM, Finch NA, Flynn H, Adamson J, Kouri N, Wojtas A, Sengdy P, Hsiung GY, Karydas A, Seeley WW, Josephs KA, Coppola G, Geschwind DH, Wszolek ZK, Feldman H, Knopman DS, Petersen RC, Miller BL, Dickson DW, Boylan KB, Graff-Radford NR & Rademakers R. (2011). *Expanded*

GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. Neuron. 72 (2): 245–256.

- 7) Majounie E, Renton AE, Mok K, Dopper EGP, Waite A, Rollinson S, Chiò A, Restagno G, Nicolaou N, Simon-Sanchez J, Van Swieten JC & Abramzon Y. (2012). *Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study.* Lancet Neurol. 11(4): 323–330.
- 8) McGuire V, Longstreth WT, Koepsell TD & Van Belle G. (1996). *Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in three counties in western Washington state.* Neurology, 47:571-573.
- 9) Sabatelli M, Madia F, Conte A, Luigetti M, Zollino M & Mancuso I.(2008). *Natural history of young-adult amyotrophic lateral sclerosis.* Neurology. 71:876–81.
- 10) Gunnarsson LG, Lindberg G, Soderfeldt B & Axelson O. (1991). *Amyotrophiclateral sclerosis in Sweden in relation to occupation.* Acta Neurol Scan. 83:394-8.
- 11) Del Águila MA, Longstreth WT, McGuire V, Koepsell TD & Van Belle G. (2003). *Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study.* Neurology. 60:813-819.
- 12) Lokesh C, Wijesekera P & Leigh N. (2009). *Amyotrophic lateral sclerosis.* Orphanet J Rare Diseases. 4:1750-1172.
- 13) Betini M, Vicens J, Giunta DH, Rugiero, M & Cristiano, E. (2013). *Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in an HMO of Buenos Aires, Argentina.* Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration. Early Online: 1–6.
- 14) Instituto Nacional de Epidemiología “Dr. Juan J. Jara”. (s.f.). *Metodología de la investigación epidemiológica.* Mar del Plata: Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires.
- 15) Koerner DR. (1952). *Amyotrophic lateral sclerosis on Guam.* Ann Intern Med. 37(6):1204-20.
- 16) Cox PA & Sacks OW. (2002). *Cycad neurotoxins, consumption of flying foxes, and ALS-PDC disease in Guam.* Neurology 58(6):956-959.
- 17) Ministerio de Salud de la Nacion (2014). *Funciones área de vigilancia de la salud.* Disponible en: www.msal.gov.ar/index.php/home/funciones/area-de-vigilancia
- 18) United States Public Health Service. (2008). *ALS Registry Act. Washington, DC: 110th Congress.* Public Law, 122 Stat 4047:110–373. Disponible en: [http://www.cdc.gov/als/Download/ALS%20Registry%20Act%20\(Public%20Law%20110-373\).pdf](http://www.cdc.gov/als/Download/ALS%20Registry%20Act%20(Public%20Law%20110-373).pdf).
- 19) Horton DK, Mehta P & Antao VC. (2014). *Quantifying a non-notifiable disease in the United States: the National Amyotrophic Lateral Sclerosis Registry model.* JAMA. 312(11):1097-8.