

Efectividad de la ventilación no invasiva para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Efectividad de la ventilación no invasiva para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Eusko Jaurlartzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2017

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Red Bibliotekak del Gobierno Vasco: <http://www.bibliotekak.euskadi.net/webOpac>

Edición: 1^a, enero 2017
Internet: www.euskadi.eus/publicaciones
Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
Eusko Jaurlaritzen Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco
Donostia-San Sebastián, 1 – 01010 Vitoria-Gasteiz
Fotocomposición: Composiciones RALI, S.A.
Costa, 12-14 – 48010 Bilbao
NIPO: 680-16-066-1

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad y el Departamento de Salud del Gobierno Vasco (OSTEBA) en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

Orruño Aguado E. Asua Batarríta J. Efectividad de la ventilación mecánica no invasiva para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2016. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias:** OSTEBA.

Índice de autores

Estibalitz Orruño Aguado. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Investigación e Innovación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco/Eusko Jaurlaritza. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

José Asua Batarrita. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Investigación e Innovación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco/Eusko Jaurlaritza. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava).

Revisión del Informe

Dra. Eva Farrero Muñoz. Unidad de ventilación, Servicio de Neumología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet, Barcelona, Cataluña.

Dr. Hector Verea Hernando. Jefe de Servicio de Neumología, Hospital Universitario Lucus Augusti-HULA, Lugo, Galicia.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en relación con este estudio de investigación.

Coordinación del proyecto

Desarrollo científico y coordinación técnica: Estibalitz Orruño Aguado (Osteba).

Documentalista: Lorea Galnares Cordero (Osteba).

Coordinación y gestión administrativa: Rosana Fuentes Gutiérrez (Osteba).

Edición y difusión: Asun Gutiérrez Iglesias, Ana Belén Arcellares Díez, Iñaki Gutiérrez Ibarluzea y Eva Reviriego Rodrigo (Osteba).

Autora para correspondencia

Estibalitz Orruño Aguado: e-orruno@euskadi.eus

NOTA: *En este informe se emplea el género masculino como genérico para hacer referencia tanto a mujeres como a hombres con el fin de aligerar el texto.*

Índice

Abreviaturas	11
Resumen estructurado	13
Laburpen egituratua	17
Structured summary	21
I. INTRODUCCIÓN	24
I.1. Descripción de la patología objeto de estudio	24
I.2. Incidencia y prevalencia	25
I.3. Clasificación y etiología	25
I.4. Signos y síntomas	27
I.5. Diagnóstico	30
I.6. Tratamiento de la ELA	31
I.6.1. Tratamiento de la insuficiencia respiratoria en pacientes con ELA	32
I.7. Justificación del proyecto de investigación	35
II. OBJETIVO	36
II.1. Objetivo general	36
II.2. Objetivos específicos	36
II.3. Pregunta de investigación	36
III. METODOLOGÍA	37
III.1. Identificación de estudios	37
III.2. Selección de estudios	38
III.3. Criterios de selección de los estudios	38
III.4. Valoración de la calidad de los estudios incluidos	39
III.5. Extracción y síntesis de los datos	40
IV. RESULTADOS	41
IV.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica	41
IV.1.1. Selección de estudios	42
IV.1.2. Valoración de la calidad de los estudios incluidos	43
IV.1.3. Estudios en proceso o pendientes de publicación	43

IV.2. Resultados sobre la efectividad de la ventilación no invasiva en pacientes con ELA	45
IV.2.1. Revisiones sistemáticas	45
IV.2.2. Guías de práctica clínica	51
IV.2.3. Estudios sobre la efectividad de la VMNI en pacientes con ELA	56
V. DISCUSIÓN	65
V.1. Limitaciones del estudio	69
VI. CONCLUSIONES	71
VI.1. Conclusiones sobre la efectividad de la VMNI en pacientes con ELA	71
VI.2. Conclusiones generales	73
VII. REFERENCIAS	75
VIII. ANEXOS	84
VIII.1. Descripción detallada de la metodología	84
VIII.2. Estudios excluidos y razones de exclusión	88
VIII.3. Características de los estudios incluidos en la GPC NICE 2010	90

Abreviaturas

ALSFRS: Escala de Valoración Funcional de la Esclerosis Lateral Amiotrófica. Se trata de un instrumento para medir la progresión de la enfermedad en pacientes con ELA.

ALSFRS-R: Escala revisada de Valoración Funcional de la Esclerosis Lateral Amiotrófica. Se trata de un instrumento para medir la progresión de la enfermedad en pacientes con ELA.

ALSSQOL-R: *ALS Specific Quality of Life-Revised.* Instrumento específico que mide la calidad de vida global empleando seis dominios específicos en pacientes con ELA.

BiPAP: Bilevel positive airway pressure (presión positiva de dos niveles en la vía aérea).

CPAP: Continuous positive airway pressure (presión positiva continua en la vía aérea).

CRDQ o CRQ: *Chronic Respiratory Disease Questionnaire.* Cuestionario específico más empleado para medir la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con enfermedad respiratoria crónica.

CVF: Capacidad vital forzada.

CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud.

ECA: Ensayo clínico aleatorizado.

ELA: Esclerosis lateral amiotrófica.

EMN: Enfermedad de la motoneurona.

ENH: Estimulación del nervio hipogloso.

ESS: *Epworth Sleepiness Scale.* Escala empleada para medir la somnolencia diurna.

FLC: Fichas de Lectura Crítica. Herramienta electrónica elaborada y diseñada por Osteba para facilitar el proceso de lectura crítica de artículos de investigación.

GC: Grupo control.

GEP: Gastrostomía endoscópica percutánea.

GI: Grupo de intervención.

GPC: Guía de práctica clínica.

HR: Hazard ratio.

IAH: Índice de apnea-hipopnea.

IPR: Índice de perturbación respiratoria.

MCS: Sumario del componente mental del cuestionario SF-36.

MNI: Motoneurona inferior.

MNS: Motoneurona superior.

μMCS: Mejoría media del sumario del componente mental del cuestionario SF-36 (MCS).

μsym: Mejoría media del dominio de síntomas del cuestionario SAQLI (sym).

OR: Odds ratio.

PAP: Positive airway pressure. Término que engloba los distintos dispositivos de ventilación mecánica no-invasivos CPAP, APAP y BiPAP.

PEmax: Presión espiratoria máxima.

PImax: Presión inspiratoria máxima.

RPP: Resultados percibidos por los pacientes.

RS: Revisión sistemática.

SAQLI: *Calgary Sleep Apnea Quality of Life Index*. Cuestionario específico para medir la calidad de vida en pacientes con apnea del sueño.

SNPI: Presión nasal de esfínado o también denominada presión inhalatoria nasal máxima.

SpO₂: Saturación por pulsioximetría.

sym: Dominio de síntomas del cuestionario SAQLI (*Calgary Sleep Anpea Quality of Life Index*).

TiMCS: Tiempo durante el cual el sumario del componente mental del cuestionario SF-36 (MCS) se mantiene por encima del 75% del valor basal.

Tisym: Tiempo durante el cual el dominio de síntomas del cuestionario SAQLI (sym) se mantiene por encima del 75% del valor basal.

VEF₁: Volumen espiratorio forzado en un segundo.

VMNI: Ventilación mecánica no invasiva.

VMT: Ventilación mecánica vía traqueostomía.

Resumen estructurado

Título: Efectividad de la ventilación mecánica no invasiva para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica.

Autores: Orruño Aguado E, Asua Batarrita J.

Palabras clave: ventilación mecánica no invasiva, BiPAP, esclerosis lateral amiotrófica, ELA, insuficiencia respiratoria, supervivencia, calidad de vida.

Fecha: noviembre de 2016.

Páginas: 91.

Referencias: 109.

Lenguaje: castellano y resumen en castellano, euskera e inglés.

Introducción

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, que constituye un importante problema de salud, a pesar de su escasa prevalencia, debido a su gravedad y al importante sufrimiento que supone para los pacientes y sus familiares. Esta patología es considerada como enfermedad rara y en España afecta a uno por cada 100.000 habitantes. La insuficiencia respiratoria es la causa más común de muerte en estos pacientes y a medida que la función respiratoria se va degenerando, la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) constituye la primera línea de tratamiento. La VMNI emplea un ventilador conectado al paciente a través de una interfaz para proveer una presión positiva intermitente con el fin de facilitar la ventilación del paciente. La literatura científica parece mostrar un aumento de la supervivencia en pacientes con ELA tratados con VMNI. Asimismo, la evidencia derivada de algunos estudios retrospectivos y prospectivos sugiere una mejora en la calidad de vida de estos pacientes cuando se emplea la terapia con VMNI. No obstante, existe una importante controversia entre la comunidad científica, debido a que hay quienes piensan que prolongar la vida de pacientes con ELA a expensas del aumento de la discapacidad y de la dependencia pone en entredicho el mantenimiento de su calidad de vida.

Objetivo

Evaluar la efectividad de la VMNI para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria en pacientes con ELA.

Metodología

El objetivo del estudio se abordó mediante revisión sistemática (RS) de la literatura científica. Se consultaron las siguientes bases de datos:

Medline (PubMed), Embase (OVID), *Cochrane Library* (Wiley) y *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Este proceso se completó mediante una búsqueda en metabuscadores como TripDatabase y en la agencia de evaluación internacional *Emergency Care Research Institute* (ECRI Institute). Asimismo, se realizó la revisión manual de las referencias de los estudios incluidos. Finalmente, se consultó la base *ClinicalTrials.gov* para buscar estudios en proceso o pendientes de publicación.

Se seleccionaron ensayos controlados aleatorizados (cruzados o paralelos), revisiones sistemáticas, meta-análisis, guías de práctica clínica y estudios observacionales analíticos prospectivos y retrospectivos (estudios de cohortes).

La calidad metodológica de los estudios incluidos se evaluó mediante el software FLC 2.0 desarrollado por el Servicio Vasco de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba). A su vez, la calidad metodológica de los estudios no aleatorizados (estudios de cohortes, estudios cuasi-aleatorizados, etc.) se evaluó mediante el ACROBAT-NRSI (*A Cochrane Risk of Bias Assessment Tool for Non-Randomized Studies of Interventions*). La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas se evaluó mediante el R-AMSTAR (*Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews*). El nivel de evidencia disponible se clasificó de acuerdo al método propuesto por el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN).

Debido a la elevada heterogeneidad y a la escasez de estudios encontrados, no se meta-analizaron los datos.

Análisis económico: SÍ **NO**

Opinión de Expertos: SÍ **NO**

Resultados

En la presente RS se incluyó un estudio de cohortes retrospectivo con recogida de datos prospectiva de calidad media-alta, dos RS de media y alta calidad que evaluaron el efecto de la VMNI en pacientes con ELA y una guía de práctica clínica (GPC) en la que se evaluó el impacto de la VMNI sobre la calidad de vida y la supervivencia en pacientes con enfermedad de la motoneurona (EMN). En la revisión se tuvieron en cuenta un total de 1.759 adultos con ELA. Sin embargo, la evidencia de mayor calidad provino de un único ECA realizado sobre una muestra de 41 pacientes con ELA. Conviene mencionar que las dos RS incluidas en este informe basan sus conclusiones principalmente en este ECA.

El ECA mostró que la VMNI aumentó la supervivencia en 48 días en el grupo tratado en comparación con el grupo control (GC) (219 vs 171 días, $p=0,006$, IC 95% estimados: 12 a 91 días). El análisis por subgrupos indicó un

gran aumento de la supervivencia de 205 días más en pacientes con buena a moderada función bulbar tratados con VMNI (mediana de 216 días en el grupo de intervención (GI) vs 11 días en el GC, $p=0,0059$), pero no se apreció un aumento de la supervivencia en pacientes con afectación bulbar.

El estudio de cohortes ($n=929$) incluido en la RS, indicó que en los pacientes que emplearon la VMNI la supervivencia se incrementó 13 meses, casi un 40% ($HR=0,61$; IC 95%: 0,51 a 0,73) y el efecto positivo se mantuvo tras ajustar el modelo por factores de confusión. A diferencia del ECA, en pacientes con afectación bulbar el efecto de la VMNI sobre la supervivencia fue aún mayor, incrementando significativamente la supervivencia en 19 meses (HR univariante=0,50; IC 95%: 0,36 a 0,70; HR multivariante = 0,59; IC 95%: 0,41 a 0,83).

En los pacientes que recibieron la VMNI se observaron grandes mejoras en la duración de la calidad de vida mantenida por encima del 75% basal ($TiMCS >75\%$: 168 días en GI vs 99 días en el GC, $p=0,0017$ y $Tisym >75\%$: 192 días vs 46 días, $p=0,0013$) y en la media ponderada en el tiempo de la calidad de vida ($\mu M C S$ 2,31 vs 0,00, $p=0,0082$ y $\mu s y m$ 1,07 vs 0,00, $p<0,0001$). Los beneficios sobre la calidad de vida fueron aún mayores en el subgrupo de pacientes sin afectación bulbar. En pacientes con afectación bulbar, mejoraron algunos de los índices de calidad de vida en el SAQLI (funcionamiento diario, aislamiento social y síntomas) y el dominio de disnea del CRQ. La evidencia de baja calidad derivada de estudios prospectivos con medidas repetidas sugiere que los principales beneficios de la VMNI se obtuvieron sobre la somnolencia y la fatiga percibidas por los pacientes.

Discusión y conclusiones

Los resultados derivados del único ECA disponible y de un estudio de cohortes de calidad media-alta, sugieren que el tratamiento con VMNI tiene un rol importante en mejorar la supervivencia en pacientes con ELA. La magnitud del efecto sobre la supervivencia fue grande para los pacientes con poca a moderada afectación bulbar según el ECA. A pesar de la evidencia derivada del ECA indicaba que la VMNI no tenía efecto en términos de supervivencia en pacientes con afectación bulbar, el estudio de cohortes de gran tamaño muestral sugería lo contrario.

Los beneficios de la VMNI sobre la calidad de vida fueron incluso superiores a los beneficios sobre la supervivencia, obteniéndose las mayores mejoras en los dominios que evaluaban problemas relativos al sueño. En pacientes con afectación bulbar severa, se observó una mejora en algunos índices de la calidad de vida.

Los estudios incluidos en esta RS proveen evidencia de calidad alta a moderada a favor de la equidad de acceso a los servicios de VMNI para todos los pacientes con ELA con síntomas de hipoventilación nocturna, incluyendo aquellos con disfunción bulbar severa.

Laburpen egituratua

Izenburua: Aireztapen mekaniko ez-inbaditzailearen eraginkortasuna alboko esklerosi amiotrofikoa duten pazienteen arnas gutxiegitasunaren tratamenduan.

Egileak: Orruño Aguado E, Asua Batarrita J.

Giltza-hitzak: aireztapen mekaniko ez-inbaditzailea, BiPAP, alboko esklerosi amiotrofikoa, AEA, arnas gutxiegitasuna, biziraupena, bizi-kalitatea.

Data: 2016ko azaroa.

Orrialdeak: 91.

Erreferentziak: 109.

Hizkuntzak: Gaztelania, eta laburpena gaztelaniaz, euskaraz eta ingelesez.

Sarrera

Alboko esklerosi amiotrofikoa (AEA) gaixotasun neurodegenerativo progresibo bat da. Osasunerako arazo garrantzitsua da, prebalentzia txikia izan arren, larria delako eta sufrimendu handia eragiten dielako pazienteei eta horien senideei. Patologia hori gaixotasun arraro gisa sailkatzen da eta Spainian 100.000 pertsonatik bati eragiten dio. Paziente horien heriotzaren kausa ohikoena arnas gutxiegitasuna da. Arnas funtzioa degeneratzen doan heinean, aireztapen mekaniko ez-inbaditzailea (AMEI) izaten da lehen tratamendu-lerroa. AMEIrako, haizagailu bat erabiltzen da, interfaze baten bitartez pazienteari lotzen zaiona eta aldizkako presio positiboa sortarazten duena, pazientearen arnasketa errazteko. Literatura zientifikoak erakusten duenez, AMEIrekin tratatutako AEA duten gaixoek luzeago irauten dute bizirik. Era berean, atzera eta aurrera begirako zenbait ikerketen ebidentziak iradokitzen duenez, paziente horien bizi-kalitatea hobetu egiten da terapien AMEI erabiltzen denean. Alabaina, eztabaida handia dago gaiaren inguruan zientzialarien artean, batzuek uste baitute AEA duten gaixoentzat luaztzeak haien desgaitasuna eta mendekotasuna areagotzen duela eta zalantzaz jartzeko dute egoera horretan bizi-kalitateari euts diezaioketenik.

Helburua

AEA duten pazienteen arnas gutxiegitasunaren tratamenduan AMEIk duen eraginkortasuna ebaluatzea.

Metodología

Ikerketaren helburua betetzeko, literatura zientifikoaren berrikuspen sistematikoa egin zen. Honako datu-base hauek kontsultatu ziren: Medline

(PubMed), Embase (OVID), Cochrane Library (Wiley) eta Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Prozesu hori osatzeko, bilaketak egin ziren Trip-Database bezalako meta-bilatzaileetan eta Emergency Care Research Institute (ECRI Institute) nazioarteko ebaluazio-agentzian. Era berean, eskuz berrikusi ziren erabilitako azterlanen erreferentziak. Azkenik, ClinicalTrials.gov datu-basea aztertu zen, egiten ari diren edo oraindik argitaratu ez diren azterlanak bilatzeko.

Honako hauek hautatu ziren: ausazko saiakuntza kontrolatuak (gurutzatuak edo paraleloak), berrikuspen sistematikoak, meta-analisiak, jardun klinikoaren gidak eta aurrera zein atzera begirako behaketako azterketa analitikoak (kohorte-azterlanak).

Hautatutako azterlanen kalitate metodologikoa ebaluatzenko, Osasun Teknologien Ebaluazioko Zerbitzuak (Osteba) garatutako FLC 2.0 softwarea erabili genuen. Bestalde, ausazkotu gabeko azterlanen kalitate metodologikoa ebaluatzenko (kohorte-azterlanak, kuasi-ausazkotutako azterlanak, etab.), ACROBAT-NRSI erabili genuen (*A Cochrane Risk of Bias Assessment Tool for Non-Randomized Studies of Interventions*). Hautatutako berrikuspen sistematikoen kalitate metodologikoa R-AMSTAR-ekin ebaluatu genuen (*Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews*). Eskuragarri dagoen ebidentziaren maila Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) sareak proposatutako metodoaren arabera sailkatu genuen.

Heterogeneotasun handia zegoenez eta aurkitutako azterlanak gutxi zirenez, ez genuen datuen meta-analisirik egin.

Analisi ekonomikoa: BAI 

Adituen iritzia: BAI 

Emaitzak

Berrikuspen sistematiko hau burutzeko, honako azterlan hauek erabili ziren: kalitate ertain-handiko aurrera begirako datu-bilketa bat duen atzera begirako kohorte-azterlan bat; kalitate ertain eta handiko bi berrikuspen sistematiko eta jardun klinikoaren gida bat, AMEI motoneuronaren gaixotsuna duten pazienteen bizi-kalitatean eta biziraupenean duen eragina ebaluatzen zuena. Berrikuspenean, AEA zuten 1.759 paciente heldu hartu ziren kontuan. Alabaina, kalitate oneneko ebidentzia hauxe izan zen: AEA zuten 41 pazienteren lagin batekin egindako ausazko saiakuntza kontrolatu bat. Kontutan hartzekoa da, txostenean hautatutako bi berrikuspen sistematikoen konklusioak batez ere aipatutako azken saiakuntza klinikoan oinarriturik daudela.

Ausazko saiakuntza kontrolatu horrek erakusten zuen AMEIrekin tratatutako taldeak 48 egun gehiago iraun zuela bizirik, kontrol-taldearekin

alderatuta (219 vs 171 egun, p=0,006, balioetsitako %95eko konfiantza-tarte: 12 eta 91 egun bitartean). Azpitaldeen araberako analisiak erakutsi zuen biziraupena asko luzatzen zela (205 egunera arte) funtziobulbar on edo ertaina zuten eta AMEIren bidezko tratamendua jasotzen zuten pazienteen kasuan (mediana: 216 egun aztertutako taldean eta 11 egun kontrol-taldean, p=0,0059), baina ez zen hauteman biziraupenaren luzapenik erasandako funtzio bulbarra zuten pazienteen kasuan.

Berrikuspen sistematikoan jasotako kohorte-azterlanak (n=929) era-kusten duenez, AMEIrekin tratatutako pazienteen bizitza 13 hilabete luzatu zen, ia %40a (HR=0,61; %95eko konfiantza-tarte: 0,51 eta 0,73 bitartean) eta eragin positiboa mantendu egiten zen nahasketa eragin dezaketen faktoreen arabera eredu doitu ostean. Ausazko saiakuntza kontrolatuak ez bezala, erasandako funtzio bulbarra duten pazienteen biziraupenean AMEIk duen eragina are handiagoa zen, 19 hilabetera artekoa (aldagai bakarreko HR=0,50; %95eko konfiantza-tarte: 0,36 eta 0,70 bitartean; aldagai anitzeko HR=0,59, %95eko konfiantza-tarte: 0,41 eta 0,83 bitartean).

AMEI jaso zuten pazienteen kasuan, hobekuntza handiak hauteman ziren oinarrizko %75etik gora mantendutako bizi-kalitatearen iraupenean (TiMCS >%75: 168 egun interbentzio-taldean eta 99 egun kontrol-taldean, p=0,0017 eta Tisym >%75: 192 egun eta 46 egun, p=0,0013) eta denboran hzttatutako bizi-kalitatearen batez bestekoan (μ MCS 2,31 eta 0,00, p=0,0082 eta μ sym 1,07 vs 0,00, p<0,0001). Bizi-kalitatearen gaineko onurak are handiagoak izan ziren funtzio bulbar egokia zuten pazienteen kasuan. Erasandako funtzio bulbarra zuten pazienteen kasuan, hobetu egin ziren SAQLI indizeko bizi-kalitatearen adierazle batzuk (eguneroko funtzionamendua, bakartze soziala eta sintomak) eta CRQ galdetegiko disnearen atala. Erre-pikatutako neurrien aurrera begirako azterlanetatik lortutako kalitate txikiko ebidentziak iradokitzen du AMEIren onura nagusiak pazienteek hautemandako logura eta nekearen alorrean gertatzen direla.

Eztabaidea eta ondorioak

Orain arte argitaratu den ausazko saiakuntza kontrolatu bakarra eta kalitate ertain-altuko kohorte-azterlan bat kontutan hartuta, badirudi AMEIren bidezko tratamenduak rol garrantzitsua duela AEA duten pazienteen biziraupenean. Ausazko saiakuntza kontrolatuaren arabera, biziraupena asko hobetzen zen funtzio bulbar egokia zuten pazienteen kasuan. Saiakuntza kliniko horren emaitzek zioten AMEIk ez zuela eraginik erasandako funtzio bulbarra duten pazienteen biziraupenean, baina tamaina handiko kohorte-azterlanak kontrakoa iradokitzen zuen.

AMEIk bizi-kalitatean eragiten dituen onurak biziraupenean duen eraginaz haratagokoak dira, eta hobekuntzarik handienak lo egiteko arazoekin lotutako eremuetan antzeman ziren. Erasandako funtziobulbar larria duten pazienteen kasuan, bizi-kalitatearen indize batzuetan onurak hauteman ziren.

Berrikuspen sistematiko honetan jasotako ikerketen arabera, kalitate handi-ertaineko ebidentzia dago AEA eta gaueko hipobentilazioa duten paziente guztiei AMEI emateko, baita funtzio bulbarra larriki erasanda badute ere.

Structured summary

Title: Effectiveness of non-invasive mechanical ventilation for the treatment of respiratory failure in patients with amyotrophic lateral sclerosis.

Authors: Orruño Aguado E, Asua Batarrita J.

Key words: non-invasive mechanical ventilation, BiPAP, amyotrophic lateral sclerosis, ALS, respiratory failure, survival, quality of life.

Date: November 2016.

Pages: 91.

References: 109.

Language: Spanish and abstract in Spanish, Basque and English.

Introduction

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disease that constitutes a major health problem in spite of the scarce prevalence, due to the severity of the illness and the high level of suffering it implies for patients and families. It is regarded as a rare disease, affecting one in every 100,000 people in Spain. Respiratory failure is the most common cause of death in ALS patients and as the respiratory function degenerates, non-invasive mechanical ventilation (NIV) becomes the first line of treatment. NIV involves the use of a ventilator connected to the patient through an interface to provide intermittent positive pressure in order to facilitate the patient's ventilation. The scientific literature appears to show an increase in survival amongst patients with ALS treated with NIV. Furthermore, the evidence from some retrospective and prospective studies suggests an improvement in the quality of life of ALS patients when NIV therapy is used. However, there is a considerable degree of controversy among the scientific community brought about by the widespread opinion that prolonging the life of patients with ALS at the expense of increased disability and dependence calls into question any maintenance of the quality of life.

Objective

To assess the effectiveness of NIV for the treatment of respiratory failure in patients with ALS.

Methodology

A systematic review (SR) of the scientific literature was undertaken. The following databases were consulted: Medline (PubMed), Embase (OVID), *Cochrane Library (Wiley)* and *The Centre for Reviews and*

Dissemination (CRD). The process was completed by launching searches on meta-search engines such as, TripDatabase and the *Emergency Care Research Institute* (ECRI Institute). The electronic searches were supplemented by manually scanning the reference lists from included articles to identify additional studies that may have been missed during the search of databases. Finally, The *ClinicalTrials.gov* database was examined to identify studies in progress or pending publication.

Randomised controlled trials (RCT) (crossed or parallel), systematic reviews, meta-analyses, clinical practice guidelines and prospective and retrospective analytical observational studies (cohort studies) were selected.

The methodological quality of the included studies was assessed with the FLC 2.0 software, developed by the Basque Office for Health Technology Assessment (Osteba). At the same time, the methodological quality of the non-randomised studies (cohort studies, quasi-randomised studies, etc.) was assessed using ACROBAT-NRSI (*A Cochrane Risk of Bias Assessment Tool for Non-Randomized Studies of Interventions*). The methodological quality of the systematic reviews was assessed using the R-AMSTAR (*Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews*). The level of evidence was classified following the method proposed by the *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN).

Due to the high level of heterogeneity and the paucity of trials conducted in this research field, data were not meta-analysed.

Economic analysis: YES **(NO)**

Expert Opinion: YES **(NO)**

Results

The present SR included a retrospective cohort study with prospective data collection of medium-high quality, two high and medium quality SR that assessed the effect of NIV on patients with ALS and a clinical practice guideline (CPG) that assessed the impact of NIV on the quality of life and survival of patients with motor neuron disease (MND). The review included a total of 1,759 adults with ALS. However, the best quality evidence came from one single RCT conducted on a sample of 41 patients with ALS. It should be noted that the conclusions reached by the two SR included in the report are mainly based on the above mentioned RCT.

The RCT showed that NIV increased survival by 48 days in the treated group in comparison to the control group (CG) (219 vs. 171 days, $p=0.006$, estimated CI 95%: 12 to 91 days). The sub-group analysis indicated a large improvement in the median survival (205 days) in patients with good to moderate bulbar function treated with NIV (median of 216 days in the

intervention group (IG) vs 11 days in the CG, p=0.0059), but there was no noticeable increase in survival amongst patients with bulbar impairment.

The cohort study (n=929) included in the SR indicated that in patients that used NIV survival increased by 13 months, almost by 40% (HR=0.61; CI 95%: 0.51 to 0.73) and the positive effect was maintained after adjusting the model for confounding factors. Unlike the RCT, the effect of NIV on patients with bulbar impairment in terms of survival was even greater, showing a significant increase in survival of 19 months (HR univariate=0.50; CI 95%: 0.36 to 0.70; HR multivariate = 0.59; CI 95%: 0.41 to 0.83).

Patients that received NIV had large improvements in the duration that quality of life remained above 75% of baseline (TiMCS >75%: 168 days in the IG vs 99 days in the CG, p=0.0017 and Tisym >75%: 192 days vs 46 days, p=0.0013) and in the time weighted mean improvement inquality of life (μ MCS 2.31 vs 0.00, p=0.0082 and μ sym 1.07 vs 0.00, p<0.0001). The benefits in the quality of life were even greater in the sub-group of patients without bulbar impairment. In patients with bulbar impairment, some of the indexes of quality of life in the SAQLI (daily functioning, social isolation and symptoms) and the dyspnoea domain of the CRQ showed an improvement. Low quality evidence derived from prospective studies with repeated measurements suggests that the main benefits of NIV were obtained for somnolence and fatigue perceived by patients.

Discussion and conclusions

The results from the only RCT available and from a cohort study of medium-high quality suggest that treatment with NIV has a major role in improving survival amongst patients with ALS. The magnitude of the effect on survival was noticeable for patients with little to moderate bulbar impairment according to the RCT. Despite the evidence drawn from the RCT indicating that NIV had no effect in terms of survival in patients with bulbar impairment, the cohort study with a large sample size suggested the opposite.

The benefits of NIV on the quality of life were even greater than the benefits on survival, where the greatest improvements were obtained in the domains that evaluated sleep-related problems. Some quality of life indices showed an improvement in patients with severe bulbar impairment.

The studies included in this SR provide high to moderate quality evidence in favour of equal access to NIV treatment for all patients with ALS with symptoms of nocturnal hypoventilation, even for those with severe bulbar impairment.

I. Introducción

I.1. Descripción de la patología objeto de estudio

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA), también conocida como la enfermedad de Lou Gehrig o enfermedad de Charcot, es una enfermedad del sistema nervioso central de pronóstico mortal, que conlleva una degeneración progresiva de las neuronas motoras que se extienden desde el cerebro hasta la médula espinal y desde la médula hasta los músculos del cuerpo (Brooks et al. 2000). La muerte progresiva de las motoneuronas centrales y periféricas produce inicialmente debilidad y atrofia muscular y según progresa la enfermedad desemboca en parálisis.

La ELA es la enfermedad más grave de un grupo de dolencias que tienen síntomas similares y son conocidas como enfermedades de las motoneuronas. En este grupo de enfermedades se incluyen: la atrofia muscular juvenil o enfermedad de Kugelberg Wälander, la atrofia muscular infantil o enfermedad de Werdnig Hoffmann, la parálisis bulbar progresiva, la esclerosis lateral primaria, la amiotrofia focal benigna y la atrofia muscular espinobulbar o enfermedad de Kennedy.

Las manifestaciones de la ELA varían entre los distintos individuos afectados. Generalmente, suele comenzar con calambres musculares durante la noche debido a la contracción espontánea de la musculatura y va acompañada de otros síntomas, como debilidad, exageración de reflejos, atrofia muscular o dificultades para la coordinación del movimiento. Además de la afectación de la movilidad, pueden aparecer síntomas emocionales como risas y llanto inapropiados debido a la rigidez muscular. Estos síntomas se conocen como afectación pseudobulbar y son debidos a la afectación corticobulbar (Parvizi et al. 2009, Miller et al. 2011).

Teniendo en consideración la ubicación de las motoneuronas afectadas al inicio de la enfermedad, la ELA puede clasificarse como:

1. *ELA de inicio espinal*: comienza con la afectación de las motoneuronas de la médula espinal, se manifiesta en problemas de motricidad de las extremidades inferiores y superiores. En esta variante de la enfermedad la agravación de los síntomas suele producirse lentamente.
2. *ELA de inicio bulbar*: comienza con la afectación de las motoneuronas del tronco cerebral y provoca problemas del habla y al traguar.

Esta manifestación de la ELA se observa con mayor frecuencia entre las mujeres y suele comenzar a una edad más tardía. La enfermedad evoluciona con rapidez en pacientes con afectación bulbar.

I.2. Incidencia y prevalencia

La incidencia universal de la ELA ronda en torno al 1 o 2 por 100.000 habitantes al año y se ha observado que la incidencia y la mortalidad alcanzan su punto máximo desde los 75 hasta los 79 años de edad (Worms 2001). En España, la incidencia es de un nuevo caso por cada 100.000 habitantes y año, la enfermedad se inicia como media a los 60,5 años en las formas esporádica y unos 10 años antes en las familiares y es causa de una mortalidad ajustada por edad de 1,5 fallecimientos por cada 100.000 habitantes y año (Ministerio de Sanidad y Política Social, 2009). La prevalencia descrita a nivel mundial oscila entre cuatro y seis casos por cada 100.000 habitantes y en España se sitúa en 3,5 casos por cada 100.000 habitantes. Se ha estimado que el riesgo de desarrollar la ELA a lo largo de la vida es de 1 en 400 (Johnston et al. 2006). La afectación en hombres es ligeramente superior en comparación con las mujeres (con un ratio de 1,5 a 1) (Manjaly et al. 2010).

Durante las últimas décadas se ha observado un incremento de la incidencia y de la mortalidad por ELA en países como Suecia (Fang et al. 2009), Finlandia (Maasilta et al. 2001), Noruega (Seljeseth et al. 2000), Francia (Neilson et al. 1994), Estados Unidos (Riggs 1990) e Italia (Govoni et al. 2005), aunque el incremento es menos obvio en países como España (Veiga-Cabo et al. 1997) o Japón (Kihira et al. 2005). El aumento en el número de casos diagnosticados observado en la mayor parte del mundo, es debido probablemente a una mejora en el diagnóstico y a la mayor supervivencia de la población general, lo cual supone un aumento de la población susceptible (Benjamín 1996). La esperanza de vida media es de alrededor de dos a tres años desde el inicio de los síntomas, aunque aproximadamente un 10% de los pacientes con ELA pueden sobrevivir hasta 10 años o más (Haverkamp et al. 1995, Turner et al. 2003).

I.3. Clasificación y etiología

La ELA puede clasificarse como esporádica, familiar y la variante del Pacífico Occidental. Aproximadamente el 10-15% de los pacientes padecen la denominada ELA familiar, que se da cuando al menos dos miembros de la familia del paciente de primer o segundo grado han sido diagnosticados de ELA (Byrne et al. 2011). Cuando no se puede identificar historia familiar de

ELA, se asume que el diagnóstico es esporádico, lo cual sucede en 90-95% de los casos. A mediados del siglo XX, se publicaron los primeros estudios epidemiológicos sobre una enfermedad entre la población nativa de la isla de Guam, caracterizada por una combinación de ELA, parkinsonismo y demencia, que supone la primera causa de muerte en adultos (Kurland y Mulder 1954). Se han observado cuadros clínicos similares en otras regiones del Pacífico Occidental, donde la incidencia era de 50 a 150 veces superior al resto del mundo. Las investigaciones etiológicas apuntan a factores exógenos más que genéticos como causantes de la enfermedad, pero no se han podido identificar factores ambientales o dietéticos que expliquen esta agrupación de casos.

Se han propuesto algunos factores de riesgo que pudieran estar asociados a la ELA (como p.ej. factores ambientales, factores profesionales, factores relacionados con el estilo de vida, factores dietéticos, factores geográficos, factores culturales, agentes infecciosos, etc.), no obstante, algunos autores defienden que los únicos factores de riesgo establecidos son la mayor edad, el sexo masculino y la historia familiar de ELA (Armon et al. 2003, Couratier et al. 2016). Sin embargo, el conocimiento acerca de los factores medioambientales que contribuyen al desarrollo de la ELA resulta fundamental, dado que es el único componente de riesgo fácilmente modificable. A continuación se describen en mayor detalle algunos de los factores medioambientales y personales relacionados con una mayor incidencia de la ELA:

El tabaco

Se ha observado que el humo del cigarrillo incrementa la probabilidad de desarrollar ELA mediante la inflamación, el estrés oxidativo y la neurotoxicidad de los metales pesados que contiene (Weisskopf et al. 2009). Curiosamente, el tabaco parece ser un factor de riesgo para las mujeres, especialmente para las mujeres post-menopáusicas, pero no para los hombres. Entre las personas fumadoras, aquellas que comienzan a fumar a edades más tempranas tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad (Weisskopf et al. 2009). Además, el humo exhalado de los cigarrillos contiene formaldehido, compuesto asociado a un incremento de la tasa de mortalidad en pacientes con ELA (Weisskopf et al. 2009). Se cree que el tabaco constituye el factor no genético más importante en relación a la ELA (Armon 2003, Armon 2009).

Exposición a agentes químicos y metales pesados

Se ha observado una asociación entre la exposición a los productos agroquímicos como los pesticidas, fertilizantes, herbicidas, insecticidas y el formaldehido y un incremento del riesgo de padecer ELA (Kang et al. 2014,

Malek et al. 2012). Uno de los metales pesados que más se ha estudiado en relación a la ELA es el plomo. En varios estudios se observó que los niveles de plomo en sangre y hueso estaban asociados con la ELA (Kamel et al. 2002). Un reciente estudio de casos y controles mostró que los niveles sanguíneos de plomo eran elevados entre los casos con ELA en comparación con los controles (Fang et al. 2010). Otros metales pesados que podrían ser potencialmente relevantes para la ELA son el manganeso, el hierro, el selenio, el cobre, el aluminio, el arsénico, el cadmio, el cobalto, el zinc, el vanadio y el uranio, los cuales se han encontrado en concentraciones significativamente elevadas en el fluido cerebroespinal de pacientes con ELA en comparación con controles sanos (Couratier et al. 2016).

Campos electromagnéticos y eléctricos

Los campos magnéticos, campos eléctricos, las corrientes de contacto, las descargas eléctricas contribuyen a la exposición ocupacional a campos electromagnéticos de muy baja frecuencia. En base a los resultados de un meta-análisis, parece existir un leve pero estadísticamente significativo incremento en el riesgo de desarrollar la ELA en las personas con profesiones relacionadas con altos niveles de exposición a campos electromagnéticos (Zhou et al. 2012). No obstante, los estudios en los que se ha investigado la proximidad residencial a las líneas de alta tensión y, por consiguiente, una alta exposición a campos electromagnéticos, no se ha podido probar esa asociación (Huss et al. 2009, Marcilius et al. 2011).

Ejercicio físico intenso

A pesar de que la evidencia sobre la asociación entre el ejercicio físico intenso y la ELA no es concluyente, diversos estudios de cohortes parecen indicar que existe una mayor incidencia de ELA entre deportistas profesionales de fútbol y fútbol americano (Lacorte et al. 2016).

I.4. Signos y síntomas

Como se ha mencionado anteriormente, la ELA es un enfermedad que origina el fracaso progresivo del funcionamiento normal del sistema motor que dirige, mantiene y regula la musculatura esquelética, la cual, a su vez, es responsable de la capacidad para moverse y relacionarse con el entorno (andar, manipular, escribir, vestirse, comer, hablar, etc.).

Recientemente, se ha reconocido la ELA como trastorno multi-sistémico más que como una enfermedad limitada a las neuronas motoras (Ingre et al.

2015). Así, algunos pacientes con ELA pueden mostrar síntomas extrapiramidales como temblores, rigidez, propulsión o reflejos posturales (Desai y Swash 1999) y frecuentemente se observa una asociación con cierto déficit cognitivo y la demencia (Al-Chalabi y Leigh 2000), a pesar de que generalmente las funciones cerebrales no relacionadas con la actividad motora, como la inteligencia y los sentidos, se mantienen inalteradas. Asimismo, las neuronas motoras relacionadas con los movimientos oculares y los músculos esfinterianos (relacionados con la función genital y urinaria) no son afectadas, como tampoco lo es el funcionamiento de la musculatura lisa, regulada por el sistema nervioso vegetativo responsable de la inervación de los órganos internos.

Los síntomas iniciales de la enfermedad se recogen en la tabla 1.

Tabla 1. **Síntomas iniciales de la ELA**

Sensación de cansancio general
Pérdida de fuerza en una mano (dificultad para abrochar botones o coger objetos)
Debilidad en los brazos (dificultad para coger pesos o mantener los brazos extendidos) o en las piernas
Debilidad en el pie (imposibilidad para extender el dedo gordo o pie caído)
Pequeños temblores bajo la piel (fasciculaciones)
Calambres
Dificultad para pronunciar palabras (disartria y disfonía)
Dificultad en la coordinación de movimientos (ataxia): tropiezos, tambaleos, etc.
Exageración de los reflejos (hiperreflexia)

La enfermedad, sin embargo, amenaza la autonomía motora, la deglución, la comunicación y la respiración. Cuando las neuronas motoras mueren, el cerebro es incapaz de controlar los movimientos musculares voluntarios. De este modo, la debilidad muscular avanza hasta la parálisis, extendiéndose de unas regiones corporales a otras. Esta degeneración progresiva conlleva un debilitamiento progresivo de la musculatura del cuello implicada en el habla, la respiración y la deglución (también denominada musculatura bulbar), así como la musculatura de las extremidades superiores e inferiores, el tórax y el abdomen. El paciente con ELA va perdiendo progresivamente la capacidad de realizar las actividades de la vida diaria, volviéndose más dependiente a medida que avanza la enfermedad, lo cual conlleva un importante deterioro de la calidad de vida.

Los músculos de la respiración se ven generalmente afectados en la ELA, lo cual conlleva dificultad respiratoria que puede causar una variedad

de síntomas desde falta de aire, fatiga, somnolencia excesiva durante el día, dificultad para aclarar las secreciones, despertares frecuentes durante la noche o dificultad para respirar en posición supina (consultar tabla 2). Casi todos los pacientes con ELA desarrollan síntomas respiratorios en algún momento durante el progreso de la enfermedad (Ahmed et al. 2015). Los problemas respiratorios que se manifiestan en este tipo de pacientes están relacionados con la capacidad de los músculos de inervación bulbar para defender la vía aérea, con la capacidad de los músculos bulbares y respiratorios para conseguir una tos efectiva y con la capacidad del fuelle torácico para mantener una ventilación alveolar adecuada (Servera y Sancho 2005). Entre las principales complicaciones se incluyen la tos improductiva, la hipoventilación nocturna con dificultades para mantener la respiración durante la noche y, finalmente, el fallo respiratorio durante el día.

Tabla 2. Síntomas y signos de la insuficiencia respiratoria en pacientes con ELA

Síntomas	Signos
Disnea provocada por mínimo esfuerzo o al hablar	Taquipnea
Ortopnea	Empleo de la musculatura respiratoria auxiliar
Despertares nocturnos frecuentes	Movimiento paradójico del abdomen
Somnolencia diurna excesiva	Disminución del movimiento de la pared torácica
Fatiga durante el día	Debilidad al toser
Dolores de cabeza matutinos	Aumento de la sudoración
Dificultad para expectorar	Taquicardia
Apatía	Confusión matinal, alucinaciones
Pérdida de apetito	Pérdida de peso
Disminución de la capacidad de concentración y memorización	Sequedad de boca

Tomado de la Guía del EFNS (European Federation of Neurological Societies) para el manejo clínico de la ELA (Andersen et al. 2012).

La insuficiencia respiratoria es la causa más común de muerte en estos pacientes y, por consiguiente, la función respiratoria conforma un indicador pronóstico de gran importancia (Corcia et al. 2008). De hecho, la función de la musculatura respiratoria constituye el factor predictivo más importante de la supervivencia y, a su vez, es también un factor predictivo importante de la calidad de vida del paciente (Bach 1995, Chaudri et al. 2000, Bourke et al. 2001, Lyall et al. 2001a, Lechtzin et al. 2002). Existen distintas mediciones para estimar la fortaleza de la musculatura respiratoria, como son: la capacidad vital forzada (CVF), la presión inspiratoria máxima (PImax), la presión nasal de esfíntrido (SNIP) y las medidas para valorar la correcta oxigenación como la pulsioximetría nocturna y la determinación matutina de gases en

sangre arterial. Estas mediciones son útiles para monitorizar la progresión de la debilidad de la musculatura respiratoria y la función respiratoria. Sin embargo, en la actualidad, ninguno de los test existentes para la medición de la función respiratoria puede emplearse de manera fiable para predecir de forma precoz el inicio del fallo respiratorio. Además, los test de función respiratoria presentan grandes limitaciones en personas con ELA con síntomas de debilidad bulbar ya que no pueden soplar de manera efectiva (Lyall 2001a).

I.5. Diagnóstico

Actualmente, no existe un test diagnóstico definitivo para la ELA. El diagnóstico de la enfermedad se realiza a través de la combinación de los síntomas clínicos y el diagnóstico electrofisiológico, junto con test de laboratorio e imagen negativos para otras patologías con la que se pudiera confundir y la evidencia de la progresión de la enfermedad. En 1990, la Federación Mundial de Neurología estableció los criterios diagnósticos conocidos como criterios de El Escorial (Brooks 1994). Estos criterios permanecen vigentes tras su revisión en 1998 (ver tabla 3). En diciembre de 2006, investigadores de todo el mundo se reunieron en la isla de Awaji (Japón), para proponer una racionalización de los criterios de El Escorial (el consenso de Awaji) con el fin de facilitar la detección de la enfermedad en sus estadios más tempranos (Nodera et al. 2007). La aplicación del algoritmo de Alwaji a los criterios revisados de El Escorial, mejoraron substancialmente la sensibilidad diagnóstica sin incrementar la tasa de falsos positivos (Carvalho y Swash 2009). Los criterios de Alwaji consideran tanto los síntomas clínicos como los resultados del electromiograma.

Tabla 3. Criterios de El Escorial

El diagnóstico de ELA requiere:	Categorías de ELA	Deben estar ausentes:	El diagnóstico de ELA se apoya en:
1. Signos de MNS 2. Signos de MNI 3. Curso progresivo	<i>Definida:</i> MNS + MNI en tres regiones. <i>Probable:</i> MNS + MNI en dos regiones (MNS rostral a MNI). <i>Possible:</i> MNS +MNI en una región; MNS en dos o tres regiones (EPL). <i>Sospecha:</i> MNI en dos o tres regiones (AMP).	1. Trastornos sensitivos 2. Disfunción esfinteriana 3. Problemas visuales 4. Trastorno autonómico 5. Enfermedad de Parkinson 6. Enfermedad de Alzheimer 7. Exclusión de otras entidades que mimetizan la ELA	1. Fasciculaciones en una o más regiones 2. EMG con cambios neurogénicos 3. Velocidades de conducción motora y sensitiva normales (latencias distales que pueden estar aumentadas) 4. Ausencia de bloqueos de conducción

Regiones: bulbar, cervical, torácica y lumbo-sacra. AMP: atrofia muscular progresiva; ELP: esclerosis lateral primaria; EMG: electromiograma; MNI: neurona motora inferior; MNS: neurona motora superior.

I.6. Tratamiento de la ELA

En la actualidad no existe cura para la ELA. A pesar de que desde los años 80 se han llevado a cabo numerosos ensayos clínicos con diversos fármacos (aminoácidos, hormonas del crecimiento, interferones, ciclosporinas, anti-inflamatorios como el celebrex, la coenzima Q10, etc.), no se ha podido probar la efectividad de ninguno de ellos. Únicamente el riluzol, un antagonista del glutamato, ha sido aprobado por la Food and Drug Administration de Estados Unidos para el tratamiento de la ELA, pero todavía no se ha esclarecido su mecanismo de acción. Este fármaco parece prolongar la supervivencia en pacientes con ELA durante unos pocos meses, sin embargo cuando se administra tempranamente o a pacientes más jóvenes, podría ser más efectivo (Bensimon et al. 1994, Lacomblez et al. 1996). En la actualidad, se está investigando la terapia mediante células madre para el tratamiento de la ELA (Mao et al. 2015). Este tipo de terapias tienen el potencial de modificar la patofisiología de la enfermedad, disminuir o frenar la progresión de la enfermedad e incluso mejorar la función neuromuscular, posiblemente aportando factores protectores a las células que las rodean, modulando el sistema inmunológico del huésped, inhibiendo la inflamación o, incluso, reemplazando las células dañadas (Boucherie et al. 2009, Ohnishi et al. 2009, Corti et al. 2010, Xu et al. 2006). No obstante, para su aplicación clínica, las terapias de sustitución celular requieren ser minuciosamente estudiadas y testadas en estudios *in vitro* y, posteriormente, realizar rigurosos ensayos clínicos en humanos.

A pesar de que no existe cura para la ELA, la enfermedad puede ser tratada. El tratamiento para las personas afectadas de ELA debe ser integral, multidisciplinar y ha de comenzar desde el momento en el que se comunica el diagnóstico al paciente y sus familiares/personas cuidadoras. El componente principal de los cuidados a pacientes con ELA lo constituye el manejo de los síntomas. Así, se tratan los síntomas a medida que comienzan a ser significativos en cada paciente. Generalmente, es necesario tratar un amplio abanico de síntomas relacionados directa e indirectamente con la progresión de la enfermedad, entre los que se encuentran: la disnea y el impedimento respiratorio, las dificultades para tragiar, los problemas para ingerir alimentos, la salivación excesiva y los dolores musculares y esqueléticos. Uno de los tratamientos más importantes lo constituye la terapia física y ocupacional. En efecto, el mantenimiento de la actividad física en los pacientes con ELA es una de las mejores terapias disponibles. El ejercicio suave a moderado, como podría ser la bicicleta o nadar, es una valiosa herramienta, especialmente durante los estadios iniciales de la enfermedad (Bertorini 2011). A medida que la enfermedad progresa, deben proveerse

dispositivos ortopédicos, andadores o sillas de ruedas. A su vez, el ejercicio y bienestar mental deben ser una prioridad, manteniendo la mente de estos pacientes activa. Los pacientes con ELA requieren un importante apoyo familiar, por lo que resulta necesario aconsejar adecuadamente al miembro de la familia en contacto directo con el paciente. En todo momento, deberá proveerse la medicación adecuada para el control del dolor y los espasmos musculares, así como, para evitar o minimizar infecciones. A medida que la enfermedad progrese, cuando aparezcan los síntomas de hipoventilación se recomienda el empleo de la ventilación nocturna no invasiva, que se trata con mayor detalle en el siguiente apartado.

I.6.1. Tratamiento de la insuficiencia respiratoria en pacientes con ELA

La disminución progresiva de la fortaleza de la musculatura respiratoria hace que cuando la función alveolar empeora sea necesaria la ventilación mecánica no invasiva (VMNI), que tiene por objeto mejorar la ventilación alveolar sin acceder a la tráquea. La VMNI emplea un ventilador conectado al paciente a través de una interfaz para proveer una presión positiva intermitente para que apoye la ventilación. Existen distintas interfaces que conectan el ventilador con el paciente, siendo las más utilizadas las máscaras oronasales durante la noche y las máscaras nasales y los dispositivos bucales durante el día. Existen, a su vez, numerosos ventiladores diseñados para los domicilios, con un peso y tamaño mínimos y una gran autonomía de baterías. Básicamente, pueden dividirse en dos grupos: los ciclados por presión que proporcionan presión de soporte o binivel (también conocidos como BiPAP) y los ventiladores ciclados por volumen. No obstante, el ventilador ideal varía según el paciente y es aquel que consigue su función biológica del modo más confortable. Debido a que en los pacientes con ELA los cambios en la función respiratoria ocurren con rapidez, la VMNI debe ajustarse con mayor frecuencia que en otras patologías neuromusculares (Gruis et al. 2006).

En una pequeña proporción de pacientes con ELA el trastorno del sueño se manifiesta en forma de síndrome de la apnea obstructiva del sueño (SAOS) y, por consiguiente, podría responder al tratamiento con CPAP (sigla en inglés de “presión positiva continua en la vía aérea”), al menos inicialmente. No obstante, a medida que la musculatura diafragmática y abdominal se va debilitando, los pacientes afectos de ELA requerirán el cambio a la ventilación no invasiva. Consecuentemente, la VMNI mediante presión positiva a través dispositivos a dos niveles (BiPAP) constituye la primera opción de tratamiento inicial en estos pacientes. Generalmente, los pacientes con

ELA con poca o sin afectación de la musculatura bulbar toleran mejor la VMNI que aquellos con una importante afectación bulbar (Cazzoli et al. 1996, Aboussouan 1997). Sin embargo, incluso los pacientes con disfunción bulbar severa podrían beneficiarse de una mejoría de los síntomas relacionados con el sueño a través del tratamiento con VMNI (Bourke et al. 2006). Por lo tanto, la evidencia disponible sugiere que debería ofrecerse la VMNI a todos los pacientes con ELA, incluyendo a aquellos con elevada afectación de la musculatura bulbar.

En la actualidad, no existe evidencia clara respecto al momento más apropiado para iniciar el tratamiento con VMNI y los criterios específicos para su prescripción en pacientes con ELA. No obstante, en la tabla 4 se especifican algunos de los criterios propuestos por distintos autores para comenzar el tratamiento mediante VMNI en pacientes con ELA descritos por la EFNS (European Federation of Neurological Societies) Task Force. A pesar de estas especificaciones, la práctica clínica varía enormemente con respecto al momento en el que se debe ofrecer la VMNI e, incluso, con respecto a si se debe o no ofrecer este tratamiento en las distintas regiones y países. La evidencia disponible apunta a que una intervención temprana puede ser ventajosa, particularmente para aquellos pacientes con afectación de la musculatura bulbar (Farrero et al. 2005). Distintas investigaciones muestran un incremento significativo de la supervivencia en aquellos pacientes en los que se inició el tratamiento con VMNI precozmente (Pinto et al. 2003, Lechtzin et al. 2007). Existe evidencia de que la introducción temprana de la VMNI podría reducir el gasto energético relacionado con la respiración y, consecuentemente, mejorar el equilibrio nutricional (Georges et al. 2014), lo cual, a su vez, podría contribuir a desacelerar el declive de la función pulmonar (Carratu et al. 2009). El comienzo temprano con la terapia de VMNI podría mejorar la adherencia al tratamiento (Gruis et al. 2006, Pinto et al. 2003) y mejorar la calidad de vida en aquellos pacientes con afectación bulbar (Bourke et al. 2006).

Tabla 4. **Criterios propuestos para comenzar el tratamiento con VMNI**

Al menos uno de los siguientes síntomas y signos relacionados con la debilidad de la musculatura respiratoria:

- Disnea
- Taquipnea
- Ortopnea
- Perturbación del sueño debido a desaturaciones o despertares nocturnos
- Dolores de cabeza matutinos
- Empleo de la musculatura respiratoria auxiliar en reposo
- Respiración paradójica
- Fatiga diurna
- Somnolencia diurna excesiva (ESS >9)

..../...

.../...

Al menos uno de los siguientes test de función respiratoria con resultados anormales:

- < 80% del valor predicho de CVF
- Presión inspiratoria nasal <40 cm H₂O
- Plmax <60 mm H₂O
- Desaturación nocturna significativa durante la oximetría durante la noche (SpO₂ ≤88% durante al menos 5 minutos continuos)
- Gases sanguíneos matutinos pCO₂ >45 mmHg

CVF: capacidad vital forzada; ESS: Epworth Sleepiness Scale; Plmax: presión inspiratoria máxima; SpO₂: saturación por pulsioximetría. Tomado de Leigh et al. 2003, Pinto et al. 2009 y Mendoza et al. 2007.

La evidencia obtenida a partir de estudios retrospectivos y prospectivos indica que la VMNI puede estar asociada con un aumento de la supervivencia (Pinto et al. 1995, Aboussouan et al. 1997, Kleopa et al. 1999, Bach et al. 2002), una mejora de la calidad de vida (Hein et al. 1999, Aboussouan et al. 1997, Bourke et al. 2001, Jackson et al. 2001, Lyall et al. 2001b) y una mejora en la capacidad cognitiva (Newsom-Davis et al. 2001). No obstante, la VMNI podría prolongar la vida de estos pacientes a expensas del aumento de la discapacidad y la dependencia, poniendo en entredicho el mantenimiento de su calidad de vida. A medida que la enfermedad progresá, se puede emplear la VMNI de modo continuo en algunos individuos durante cierto tiempo. Sin embargo, el aumento de la disfunción bulbar, la tos ineficiente y las dificultades para tragar hacen que este tipo de ventilación no pueda ser aplicada indefinidamente y se suele optar por la ventilación invasiva traqueal (o traqueostomía) en algunos pacientes. Este último procedimiento consiste en la realización de una incisión en la tráquea del paciente para formar una apertura por la que se introduce la cánula de traqueostomía.

En los últimos años, se ha investigado la seguridad y eficacia de otros tratamientos alternativos para evitar la insuficiencia respiratoria en pacientes con ELA. En concreto, existen varios estudios sobre la estimulación diafragmática en este tipo de pacientes. Sin embargo, un ECA multicéntrico reciente en el que se aplicó ventilación no-invasiva a un grupo de pacientes y se comparó la supervivencia con otro grupo de pacientes a los que se les aplicó la ventilación no-invasiva más la estimulación del nervio frénico (o estimulación diafragmática) tuvo que ser suspendido antes de finalizar el estudio por observarse una disminución importante de la supervivencia en el segundo grupo de pacientes (McDermott et al. 2015). Los autores concluyeron que la estimulación diafragmática no debe ser empleada como tratamiento rutinario en pacientes con ELA que presentan insuficiencia respiratoria.

I.7. Justificación del proyecto de investigación

La ELA es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, que constituye un problema importante de salud, pese a su escasa prevalencia, debido a su gravedad y al importante sufrimiento que supone para los pacientes y sus familiares. Esta patología es considerada como enfermedad rara y en España afecta a uno por cada 100.000 habitantes. La insuficiencia respiratoria es la causa más común de muerte en estos pacientes y a medida que la función respiratoria se va degenerando, la VMNI constituye la primera línea de tratamiento. La literatura científica parece mostrar un aumento de la supervivencia en pacientes con ELA tratados con VMNI. Asimismo, la evidencia derivada de algunos estudios retrospectivos y prospectivos parece indicar una mejora en la calidad de vida de estos pacientes cuando se emplea la terapia con VMNI. No obstante, existe una importante controversia entre la comunidad científica, debido a que hay quienes piensan que prolongar la vida de estos pacientes a expensas del aumento de la discapacidad y la dependencia pone en entredicho el mantenimiento de su calidad de vida. Dada la escasa prevalencia de la enfermedad y, principalmente, por cuestiones éticas, únicamente se ha realizado un ensayo clínico aleatorizado (ECA) en el que se evaluó el efecto de la VMNI sobre la supervivencia y la calidad de vida en pacientes con ELA. Por consiguiente, se requiere información precisa sobre la evidencia disponible en torno a la efectividad de la VMNI para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria en pacientes con esta enfermedad.

II. Objetivo

II.1. Objetivo general

Evaluar la efectividad de la ventilación mecánica no invasiva para mejorar la supervivencia y la calidad de vida en pacientes con ELA.

II.2. Objetivos específicos

1. Elaborar información de calidad dirigida a los profesionales sanitarios y gestores de servicios de salud.
2. Informar al SNS de las opciones de tratamiento con mayor efectividad para pacientes con ELA.

II.3. Pregunta de investigación

El objetivo planteado se especifica en la siguiente pregunta de investigación:

1. *¿Cuál es la efectividad de la ventilación mecánica no invasiva para mejorar la supervivencia y la calidad de vida en pacientes con ELA?*

III. Metodología

III.1. Identificación de estudios

Para dar respuesta al objetivo del presente estudio, se ha llevado a cabo una búsqueda en las siguientes bases de datos de literatura médica:

- Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas: Cochrane Library (Wiley) y Centre for Reviews and Dissemination (CRD) Databases que incluye HTA (Health Technology Assessment), DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness).
- Bases de datos generales: Medline (PubMed) y Embase (OVID)

Dicha estrategia fue ejecutada en septiembre de 2015. Se crearon alertas semanales en las diferentes bases de datos consultadas y hasta la fecha de edición del documento, para recuperar los últimos estudios publicados.

La estrategia de búsqueda incluía, entre otros, los siguientes términos *amyotrophic lateral sclerosis* y *positive airway pressure o non invasive ventilation*, de la siguiente forma:

#1 Search (“positive airway pressure”[Title/Abstract] OR “positive airway ventilation”[Title/Abstract])

#2 Search (“amyotrophic lateral sclerosis”[Title/Abstract] OR ALS[Title/Abstract])

#3 Search #1 AND #2

La estrategia de búsqueda se adaptó a cada una de las bases de datos siguiendo la estructura descrita en el anexo VIII.1.

De igual forma, se procedió a la revisión manual de las referencias de los trabajos incluidos con la finalidad de localizar aquellos estudios no recuperados en las búsquedas automatizadas.

Este proceso se completó mediante una búsqueda en metabuscadores como TripDatabase y en la agencia de evaluación internacional ECRI Institute.

Finalmente, se examinaron las bases *ClinicalTrials.gov* y el Registro de *Ensayos Clínicos Español* para buscar estudios en proceso o pendientes de publicación.

III.2. Selección de estudios

Con el objeto de identificar aquellos estudios de interés para su lectura a texto completo, se revisó el título y el resumen de todas las referencias localizadas en la búsqueda bibliográfica. Asimismo, se recuperó el texto completo de aquellas referencias que carecían de datos suficientes en título y resumen. Posteriormente, para obtener el conjunto final de estudios incluidos, se aplicaron los criterios de selección establecidos a todos los artículos recuperados a texto completo.

III.3. Criterios de selección de los estudios

Población: Pacientes diagnosticados de ELA en cualquier estadio y con cualquiera de los patrones clínicos de la enfermedad (ELA de inicio bulbar o ELA de inicio espinal).

Intervención: VMNI aplicada mediante una interfaz (i.e.: máscara nasal, oronasal, máscara facial o dispositivo oral) (incluyendo la ventilación por presión a dos niveles (BiPAP) y la ventilación mecánica controlada ciclada por volumen) durante al menos cuatro semanas.

Comparador: cuidados habituales o la no ventilación mecánica.

Resultados: medida de resultado primaria:

- **Tasa de supervivencia** global tras el inicio de la ventilación asistida.

Medidas de resultado secundarias:

- **Calidad de vida** medida a través de cuestionarios validados genéricos o específicos (por ejemplo, los cuestionarios SF36 (*Short Form Health Survey*), SAQLI (*Calgary Sleep Apnea Quality of Life Index*), CRDQ (*Chronic Respiratory Disease Questionnaire*), ALSSQOL-R (*ALS Specific Quality of Life-Revised*)).
- Proporción de personas que experimenten efectos adversos relacionados con la VMNI.

Diseño: estudios controlados aleatorizados (cruzados o paralelos), revisiones sistemáticas, meta-análisis, guías de práctica clínica, estudios observacionales analíticos (estudios de cohortes) realizados siguiendo una metodología adecuada que permita minimizar los posibles sesgos, estudios controlados no aleatorizados, estudios piloto con un diseño adecuado.

Idioma de publicación: se incluyeron estudios publicados en español e inglés.

Criterios de exclusión:

- Estudios que comparan el tratamiento con VMNI frente a tratamientos quirúrgicos como la estimulación diafragmática.
- Estudios que comparan el tratamiento con VMNI frente a la ventilación invasiva (traqueostomía).
- Estudios observacionales analíticos con baja calidad metodológica y alto riesgo de sesgo, revisiones narrativas, editoriales, cartas al director, comunicaciones a congresos científicos, casos clínicos aislados y estudios no finalizados.
- Estudios de baja calidad metodológica.

III.4. Valoración de la calidad de los estudios incluidos

La calidad metodológica de los estudios incluidos fue evaluada mediante el Software FLC 2.0 desarrollado por el Servicio Vasco de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba) (www.lecturacritica.com). Los detalles sobre el análisis de la calidad de los estudios se resumen en el anexo VIII.1.

Asimismo, y con el fin determinar la calidad de algunos estudios con clasificación dudosa, se evaluó la validez interna de los estudios aleatorizados empleando el *Risk of Bias de la Cochrane Collaboration*.

La calidad metodológica de los estudios no aleatorizados (estudios de cohortes, estudios quasi-aleatorizados, etc.) se evaluó mediante el ACRO-BAT-NRSI (*A Cochrane Risk of Bias Assessment Tool for Non-Randomized Studies of Interventions*) (Sterne et al. 2014).

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas para responder a la pregunta de investigación planteada se evaluó mediante el R-AMSTAR (*Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews*) (Kung et al. 2010).

El nivel de la evidencia disponible se clasificó de acuerdo al método propuesto por el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (tabla 5):

Tabla 5. Clasificación SIGN para niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones

Niveles de evidencia	
1 ⁺⁺	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1 ⁺	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1 ⁻	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2 ⁺⁺	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o de casos y controles de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2 ⁺	Estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2 ⁻	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

III.5. Extracción y síntesis de los datos

Todos los estudios incluidos se sintetizaron en tablas de evidencia específicas para cada tipo de estudio mediante el Software FLC 2.0 desarrollado por el Servicio Vasco de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba) (www.lecturacritica.com).

IV. Resultados

IV.1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

Como resultado de la búsqueda bibliográfica para la pregunta de investigación, se localizaron un total de 648 referencias, tras la exclusión de las citas duplicadas. Una primera lectura en base al título y resumen de los artículos permitió descartar 595 referencias que no cumplían los criterios de inclusión establecidos para esta RS. Tras el cribado inicial, se identificaron 20 documentos potencialmente elegibles, que fueron revisados posteriormente a texto completo. La calidad metodológica de las cinco RS identificadas se valoró mediante el R-AMSTAR, incluyéndose únicamente las dos revisiones sistemáticas con mayor grado de evidencia (A) (Hannan 2014 y Radunovic 2013). Finalmente, se seleccionaron tres de estos 20 documentos que cumplían los criterios establecidos (dos RS y un estudio de cohortes que se juzgó con riesgo moderado de sesgo en base al ACROBAT-NRSI) (tabla 6). El único ECA encontrado (Bourke 2006) estaba incluido en las dos RS seleccionadas (Hannan 2014, Radunovic 2013).

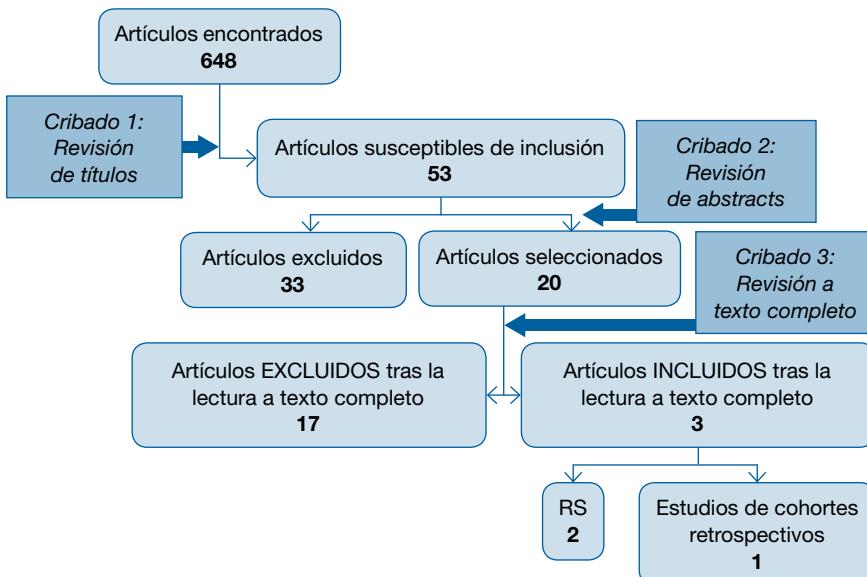


Figura 1. **Resultados de la búsqueda bibliográfica sobre el efecto de ventilación mecánica no invasiva sobre la supervivencia y la calidad de vida en pacientes con ELA**

En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo que resume el proceso de selección de documentos para responder a la pregunta de investigación.

Tras la búsqueda manual en las RS incluidas, se incluyó también una guía de práctica clínica (GPC) desarrollada por el NICE (National Institute for Health and Care Excellence) en 2010 en la cual se incluye una pregunta de investigación referente a la efectividad clínica de la VMNI para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria en pacientes con ELA / Enfermedad de la Motoneurona (EMN).

Los estudios excluidos tras la revisión a texto completo y las razones para su exclusión se recogen en el anexo VIII.2.

IV.1.1. Selección de los estudios

Los estudios finalmente seleccionados se presentan en la tabla 6.

Tabla 6. Estudios seleccionados para la revisión sistemática en respuesta a la pregunta de investigación

Tipo de publicación	Nº de artículos	Referencias abreviadas
Revisiones sistemáticas	2	Hannan 2014 Radunovic 2013
GPC	1	NICE 2010
Estudios de cohortes retrospectivos	1	Berlowitz 2015

Los estudios incluidos se clasificaron en base a las medidas de resultado estudiadas (tabla 7).

Tabla 7. Clasificación de los estudios seleccionados en base a la medida de resultado empleada

Medida de resultado	Estudio	Diseño
Supervivencia	Radunovic 2013 Hannan 2014 NICE 2010 Berlowitz 2015	RS RS GPC Estudio de cohortes retrospectivo
Calidad de vida	Hannan 2014 NICE 2010	RS GPC
Mejora o alivio de síntomas	Hannan 2014 NICE 2010	RS GPC

IV.1.2. Valoración de la calidad de los estudios incluidos

La valoración de la calidad de los estudios seleccionados aparece recogida en la tabla 8 y se realizó en base a los criterios establecidos en las Fichas de Lectura Crítica, el R-AMSTAR para las RS y el ACROBAT-NRSI de la Cochrane Collaboration para los estudios de cohortes.

Tabla 8. **Valoración de la calidad de los estudios seleccionados**

Evaluación de la calidad	Diseño	Pregunta de investigación	Método	Resultados	Conclusiones	Conflictos de interés	Validez externa	Calidad global [*]	Nivel de evidencia [#]
Berlowitz 2015	Cohortes	Bien	Regular	Bien	Bien	Bien	Bien	Media/ Alta	2+
Hannan 2014	RS	Bien	Bien	Regular	Bien	Bien	Regular	Media	1+/2-
NICE 2010	RS	Bien	Bien	Bien	Bien	Bien	Bien	Alta	1+/2-
Radunovic 2013	RS	Bien	Bien	Bien	Bien	Bien	Regular	Alta	1+

* La calidad global de los estudios se determinó en base a las FLC, R-AMSTAR para las RS y ACROBAT-NRSI de Cochrane Collaboration para los estudios de cohortes.

El nivel de evidencia se determinó en base a las recomendaciones del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

IV.1.3. Estudios en proceso o pendientes de publicación

Por otra parte, la búsqueda en la base de datos <http://www.clinicaltrials.gov/> ha identificado cuatro estudios (tres ECAs y un estudio de cohortes prospectivo) en proceso o pendientes de publicación:

1. Effects of nocturnal non-invasive ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis

El estudio finalizó en 2013, pero no se ha podido identificar ninguna publicación de los autores y no se ha conseguido contactar con ellos. Se trata

de un ECA de grupos paralelos que trata de evaluar el efecto de la VMNI en pacientes con ELA sobre la supervivencia, la calidad de vida, la utilización de servicios sanitarios y la función pulmonar.

Patrocinador: *National Taiwan University Hospital y Taipei Veterans General Hospital, Taiwan.*

Identificador ClinicalTrials.gov: NCT00958048.

2. Efficacy of noninvasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)

Estudio prospectivo de cohortes, que finalizó en 2015 y cuyos resultados aún no han sido publicados. Se evaluó el efecto de la VMNI sobre el estado funcional de los pacientes con ELA y calidad del sueño.

Patrocinador: *Columbia University, Estados Unidos.*

Identificador ClinicalTrials.gov: NCT00537641.

3. Trial of early noninvasive ventilation for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)

ECA a doble ciego de grupos paralelos que finalizó en 2013 y cuyos resultados aún no han sido publicados. Se evaluó el efecto de la VMNI frente a un ventilador simulado sobre la calidad de vida, la función pulmonar y el estado funcional en pacientes con ELA.

Patrocinador: *University of Michigan y National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), Estados Unidos.*

Identificador ClinicalTrials.gov: NCT00580593.

4. Impact of early non invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients

ECA multicéntrico de grupos paralelos que finalizará en breve y cuyos resultados aún no han sido publicados. Se ha comparado la supervivencia en el grupo de pacientes tratados tempranamente con VMNI frente al grupo de pacientes con prescripción de VMNI estándar.

Patrocinador: *Hospital Universitari de Bellvitge (Barcelona) y Fondo de Investigacion Sanitaria.*

Identificador ClinicalTrials.gov: NCT01641965.

IV.2. Resultados sobre la efectividad de la ventilación mecánica no invasiva en términos de supervivencia y calidad de vida en pacientes con ELA

IV.2.1. Revisiones sistemáticas

En este informe de evaluación se han incluido dos RS en las que se evalúa el efecto de la VMNI sobre la supervivencia y los resultados percibidos por los pacientes (RPP) en pacientes con ELA (Radunovic et al. 2013 y Hannan et al. 2014).

En la revisión Cochrane realizada por Radunovic y cols. (Radunovic et al. 2013), se examinó la eficacia de la ventilación mecánica (tanto la VMNI como la ventilación mecánica invasiva mediante traqueostomía) para mejorar la supervivencia en pacientes con ELA. Asimismo, como objetivo secundario, se analizó también el efecto de la ventilación mecánica sobre las medidas funcionales de progresión de la enfermedad y la calidad de vida de estos pacientes. De los 23 estudios relevantes, los autores incluyeron únicamente dos ECAs realizados sobre 54 pacientes con ELA que recibieron VMNI (Bourke et al. 2006 y Jackson et al. 2001). Cabe mencionar, que en esta RS los autores incluyeron únicamente ECAs y estudios cuasi-aleatorizados controlados. La calidad metodológica de estudios incluidos en la revisión fue juzgada en base al Risk of Bias de la Cochrane Collaboration, mediante el cual se consideró que el estudio desarrollado por Jackson y cols. tenía alto riesgo de sesgo, mientras que el estudio de Bourke y cols. se juzgó con bajo riesgo de sesgo.

El estudio llevado a cabo por Bourke y cols. era un ECA realizado en un centro especializado en ELA en el Reino Unido en el que se incluyeron 92 pacientes, de los cuales 41 cumplieron los criterios de inclusión y fueron aleatorizados y seguidos durante 12 meses o hasta el fallecimiento. La aleatorización se realizó mediante la técnica de minimización por ordenador y se asignaron 22 participantes al grupo de tratamiento con VMNI y 19 pacientes al grupo de cuidados habituales. Las características demográficas y funcionales de ambos grupos de pacientes fueron similares en el momento de la aleatorización. Se estimó el efecto de la VMNI sobre la supervivencia y la calidad de vida (SF-36 y SAQLI) tanto en la cohorte entera de pacientes estudiados como en los subgrupos de pacientes con y sin afectación bulbar severa.

El estudio realizado por Jackson y cols. era un estudio prospectivo aleatorizado de tres meses de duración realizado en tres centros especializados en ELA en Estados Unidos. En este estudio se incluyeron 20 pacientes con ELA, de los cuales se aleatorizaron 13 pacientes en los que la saturación de oxígeno nocturna cayó por debajo del 90% durante al menos un minuto durante la duración del estudio y tenían al menos dos síntomas significativos de hipoventilación nocturna. Los 13 pacientes se aleatorizaron al grupo de tratamiento con VMNI temprano (siete participantes), en el que los participantes comenzaron a emplear la VMNI inmediatamente, o al grupo de tratamiento con VMNI tardío (seis pacientes), en el que el tratamiento se inició cuando la CVF fue inferior al 50% predicho. Se estimó el efecto de la VMNI sobre la versión respiratoria del cuestionario ALSFRS, la escala de Síntomas Pulmonares y el SF-36, pero no se aportaron datos relativos al efecto de la VMNI sobre la supervivencia.

Los autores de la RS consideraron que los datos aportados por el estudio llevado a cabo por Jackson y cols. eran insuficientes para realizar un análisis global tanto para las medidas de resultado primarias como para las secundarias y, por consiguiente, la RS se basó únicamente en los resultados del estudio desarrollado por Bourke y cols.

El estudio de Bourke y cols. mostró que la supervivencia mediana global tras el inicio de la ventilación asistida fue 48 días superior en el grupo con VMNI en comparación con el grupo de cuidados habituales (219 vs 171 días, $p=0,0062$, IC 95% estimados: 12 a 91 días). En lo referente a la supervivencia media en el subgrupo de pacientes con buena a moderada función bulbar se observó una diferencia significativa en el grupo tratado con VMNI, que sobrevivió 205 días más que el grupo de cuidados habituales (mediana de 216 días en el grupo VMNI vs 11 días en el grupo control (GC), $p=0,0059$). En los pacientes con afectación bulbar severa, la VMNI no mejoró la supervivencia con una supervivencia mediana global de 39 días menos en el grupo de VMNI en comparación con el GC (222 vs 261 días, respectivamente, $p=0,92$).

En referencia a las medidas de resultado secundarias, para la calidad de vida no se disponía de datos al mes y a los seis meses para ninguno de los estudios. En el estudio de Jackson 2001 se observó un incremento en la subescala de vitalidad del SF-36 a los tres meses ($p=0,071$) en el grupo de VMNI temprana. La puntuación media de la subescala de vitalidad fue de 10,7 en el momento basal y 13,0 a los tres meses, pero no se aportan datos para el grupo de VMNI tardía. El estudio de Bourke 2006 mostró que la mediana del tiempo en el que se mantenían por encima del 75% con respecto a las mediciones basales del componente mental del SF-36 (TiMCS) y el dominio de síntomas del SAQLI (Tisym) tras el inicio de la VMNI fueron significativamente diferentes entre el grupo con VMNI y el GC ($p=0,0017$ y $0,0013$ para

TiMCS y Tisym, respectivamente). Las mediciones de TiMCS y Tisym por encima del 75% del basal fueron también significativamente diferentes en los dos grupos de estudio para el subgrupo de pacientes con poca o moderada afectación bulbar ($p=0,001$ y $p=0,0004$, respectivamente). En los pacientes con afectación bulbar severa la VMNI no aportó beneficios en el mantenimiento del TiMCS y Tisym sobre el 75% del basal ($p=0,64$ y $p=0,26$, respectivamente). No obstante, algunos de los índices de calidad en el SAQLI mejoraron con la VMNI en el subgrupo de pacientes con afectación bulbar severa, observándose una diferencia significativa en la mejoría media del SAQLI (μ sym) entre el grupo de intervención (GI) y el GC ($p=0,018$). Ninguno de los dos estudios incluidos comunicó eventos adversos relacionados con la ventilación mecánica.

La RS de Radunovic y cols. concluye que la evidencia derivada de un único estudio realizado sobre 41 pacientes con ELA, sugiere que la VMNI prolonga la supervivencia y mejora significativamente y mantiene la calidad de vida en este tipo de pacientes. Se observó que la supervivencia y algunas medidas de calidad de vida mejoraron significativamente en el subgrupo de pacientes con mejor función bulbar, mientras que en el grupo de pacientes con afectación bulbar severa no se apreciaron mejorías en términos de supervivencia, pero se observó una mejora en algunos de los índices de calidad de vida.

La RS se llevó a cabo con un elevado rigor metodológico por lo que se puede confiar en la validez de sus conclusiones. No obstante, una de las principales limitaciones de esta revisión es que se basa en un único ECA de alta calidad con nivel de evidencia 1+. A pesar de ello, los resultados del estudio incluido en esta RS son consistentes con los hallados por otros estudios observacionales no-aleatorizados, que conjuntamente aportan una substancial evidencia del beneficio de la VMNI para las personas con ELA y afectación respiratoria. La tabla 9 muestra el resumen de la RS realizada por Radunovic y cols.

La RS realizada por Hannan y cols. (Hannan et al. 2014) examinó el efecto de la VMNI sobre la supervivencia y los resultados percibidos por los pacientes (RPP), que los autores agruparon en las siguientes categorías (disnea, calidad del sueño, somnolencia y fatiga, función física y salud, salud mental y emocional y función social). En la revisión, se incluyeron pacientes con riesgo de desarrollar fallo respiratorio crónico derivado de la ELA, la distrofia muscular de Duchenne, el síndrome de hipoventilación por obesidad y las patologías restrictivas torácicas. Los autores extrajeron los datos de supervivencia a partir de ECAs de grupos paralelos en los que se comparara la VMNI con los cuidados habituales. Los datos referentes a los RPP se obtuvieron a partir de ECAs y estudios prospectivos con medidas repetidas. Seis de los 18 estudios incluidos en la RS se realizaron sobre pacientes con ELA.

Tabla 9. Resumen de la revisión sistemática realizada por Radunovic y cols. (Radunovic 2013)

Referencia	Estudio	Población	Intervención	Comparación	Resultados	Conclusiones	Comentarios	Calidad de la evidencia	
Cita abreviada: Radunovic 2013	Objetivos: El objetivo principal de esta RS es examinar la eficacia de la ventilación mecánica (tráqueostomía y VMNI) en mejorar la supervivencia en pacientes con ELA. Los objetivos secundarios son examinar el efecto de la ventilación mecánica sobre las medidas funcionales del progreso de la enfermedad y la calidad de vida en personas con ELA, así como evaluar	Población: Pacientes diagnosticados con ELA/EMN en base a los criterios de El Escorial, en cualquier estadio de la enfermedad y con cualquiera de los patrones de la enfermedad (ej: con implicación bulbar o de las extremidades). Los subgrupos de interés eran participantes con o sin síntomas bulbares significativos, tales como los clasificaron los autores de los estudios revisados.	Intervención: Cualquier forma de VMNI (mediante el uso de mascaras nasales o faciales o mediante boquilla) y la ventilación asistida mediante traqueostomía.	Comparación: La no intervención o los mejores cuidados estándar disponibles.	Nº de estudios y pacientes: A través de la búsqueda bibliográfica se identificaron 23 estudios relevantes y tras la revisión de los mismos se incluyeron 2 estudios en la RS.	Magnitud del efecto: El estudio de Bourke 2006 mostró que la supervivencia media global tras el inicio de la ventilación asistida fue 48 días superior en el grupo con VMNI en comparación con el grupo de cuidados habituales (219 vs 171 días, p=0.002, IC 95% estimados: 12 a 91días). En lo referente a la supervivencia media en el subgrupo de pacientes con buena a moderada función bulbar se observó una diferencia significativa en el grupo tratado con VMNI, que sobrevivió 205 días más que el grupo de cuidados habituales (mediana de 216 días en el grupo VMNI vs 11 días en el GC, p=0.005). En los pacientes con afectación bulbar severa, la VMNI no mejoró la supervivencia con una supervivencia a mediana global de 39 días menos en el grupo de VMNI en comparación con el GC (222 vs 261 días, respectivamente, p=0.92). Medidas de resultado secundarias: Calidad de vida - no se disponen de datos al mes y a los seis meses para ninguno de los estudios. En el estudio de Jackson 2001 se observó un aumento en la subescala de vitalidad del SF-36 a los 3 meses (p=0.071) en el grupo de VMNI temprana.	Conclusiones: La evidencia derivada de un único estudio sobre 41 pacientes con ELA sugiere que la VMNI mejora significativamente y mantiene la calidad de vida y prolonga la supervivencia en pacientes con ELA. La supervivencia y algunas medidas de calidad de vida mejoraron significativamente en el subgrupo de pacientes con mayor función bulbar, pero no en aquellos con afectación bulbar severa.	Comentarios: Validez externa: las conclusiones del estudio de Bourke 2006 no pueden extrapolarse a pacientes con ELA que no presentan síntomas respiratorios. Limitaciones de la RS: La principal limitación de esta RS es que se basa en un único ECA. No obstante, los resultados de este estudio son consistentes con aquellos hallados por otros estudios no-aleatorizados	Calidad de la evidencia: Alta

.../...

... / ...

Referencia	Estudio	Población	Intervención	Comparación	Resultados	Conclusiones	Comentarios	Calidad de la evidencia
		los eventos adversos relacionados a la intervención. Período de búsqueda: Desde el inicio hasta el 04/2012 Diseño: Se incluyeron ECAs o ensayos cuasi-aleatorizados sobre VMNI o ventilación asistida mediante traqueostomía.			La puntuación media de la subescala de vitalidad fue de 10,7 en el momento basal y 13,0 a los 3 meses, pero no se aportan datos para el grupo de VMNI tardía. El estudio de Bourke 2006 mostró que la mediana del tiempo en el que se mantenían por encima del 75% con respecto a las mediciones basales del componente mental del SF-36 (TIMCS) y el dominio de síntomas del SAQLI (Tisym) tras el inicio de la VMNI fueron significativamente diferentes entre el grupo con VMNI y el GC ($p=0,0017$ y $0,0013$ para TIMCS y Tisym, respectivamente). TIMCS y Tisym por encima del 75% del basal fueron también significativamente diferentes en los dos grupos de estudio para el subgrupo de pacientes con poca o moderada afectación bulbar ($p=0,001$ y $p=0,0004$, respectivamente). En los pacientes con afectación bulbar severa la VMNI no aportó beneficios en el mantenimiento del TIMCS y Tisym sobre el 75% del basal ($p=0,64$ y $p=0,26$, respectivamente). No obstante, algunos de los índices de calidad de vida en el SAQLI mejoraron con la VMNI en el subgrupo de pacientes con afectación bulbar severa, observándose una diferencia significativa en la mejora media del SAQLI (usym) entre el GI y el GC ($p=0,018$). Ninguno de los dos estudios incluidos comunicó eventos adversos relacionados con la ventilación mecánica.		que conjuntamente aportan una substancial evidencia del beneficio de la VMNI para las personas con ELA y afectación respiratoria. En la RS no se incluyeron estudios publicados en otros idiomas que no fueran inglés por lo que pudo producirse sesgo de información.	

Al igual que la RS llevada a cabo por Radunovic y cols., los datos sobre el efecto de la VMNI sobre la supervivencia de los pacientes con ELA se obtuvieron a partir de un único ECA de grupos paralelos (Bourke et al. 2006). Para el cálculo de los distintos dominios de los RPP para pacientes con ELA, se incluyeron cinco estudios de cohortes prospectivos con medidas repetidas (Bourke et al. 2003, Butz et al. 2003, Lyall et al. 2001b, Mustafa et al. 2006, Newsom-Davis et al. 2001), además de un sexto estudio que originalmente agrupó a los pacientes con ELA en un grupo combinado de enfermedades neuromusculares (Tsolaki et al. 2011). En relación al estudio realizado por Bourke et al. 2006, los autores de la RS no pudieron obtener datos de medidas repetidas para el cálculo de los RPP de este estudio. Los autores emplearon un método para calcular las medidas de magnitud del efecto compuestas para los RPP descrito en el Cochrane Handbook of Systematic Reviews (Reeves et al. 2008), tal y como se llevó a cabo en el estudio realizado por Busse et al. 2009. Dos revisores de modo independiente agruparon los RPP en seis categorías (disnea, calidad del sueño, somnolencia y fatiga, función física y salud, salud mental y emocional, y función social) y evaluaron su validez. Se observó un efecto beneficioso de la VMNI sobre la somnolencia y fatiga, que fue consistente entre los estudios incluidos. Las medidas de magnitud del efecto compuestas fueron generalmente importantes, pero tuvieron un rango de 0,44 a 1,91. Asimismo, se observó un efecto positivo sobre la disnea, a pesar de que únicamente se incluyeron los datos derivados de dos estudios. La VMNI no tuvo efecto aparente sobre la función física y la salud de los pacientes con ELA. Finalmente, la influencia de la VMNI sobre la salud mental y emocional y la función social fue inconsistente entre los estudios incluidos en la RS. Ninguno de los estudios incluidos aportó datos sobre el efecto de la VMNI sobre la calidad del sueño en individuos con ELA.

Los autores concluyen que pese a que la calidad de los estudios relativos al efecto de la VMNI en pacientes con riesgo de fallo respiratorio crónico es generalmente débil, existe evidencia consistente que respalda el efecto beneficioso de la VMNI sobre la supervivencia y las medidas de somnolencia y fatiga en individuos con ELA.

La RS desarrollada por Hannan y cols. se llevó a cabo con un elevado rigor metodológico por lo que se puede confiar en la validez a sus conclusiones. Sin embargo, y al igual que ocurre con la revisión de Radunovic y cols., una de las principales limitaciones de esta revisión es que los datos relativos a la supervivencia se basan en un único ECA de alta calidad con nivel de evidencia 1+. En cuanto a los datos referentes a los RPP, esta revisión incluyó estudios no-aleatorizados, por lo que se debe tener presente el riesgo de sesgo en este tipo de estudios. En general, los estudios

incluidos en la revisión eran de baja calidad, limitados principalmente por el sesgo de selección, la presencia de factores de confusión y la falta de cegamiento. Finalmente, cabe mencionar que a pesar de que los autores explican con gran detalle el método empleado para calcular las medidas de magnitud del efecto compuestas para los RPP, dicho método debe ser sometido a revisión para corroborar su validez. La tabla 10 muestra el resumen de la RS realizada por Hannan y cols.

IV.2.2. Guías de práctica clínica

En el año 2010 el National Institute for Health and Care Excellence británico (NICE) publicó la primera guía de práctica clínica sobre el uso de la VMNI en pacientes con enfermedad de la motoneurona (EMN) (NICE 2010). En esta guía se evaluó el impacto de la VMNI sobre la calidad de vida y la supervivencia en pacientes con EMN mediante RS de la literatura científica. En dicha revisión, se incluyeron estudios desde el inicio hasta septiembre de 2009. En total se obtuvieron 2.672 estudios de los cuales 12 cumplían los criterios de inclusión establecidos (un ECA y 11 estudios observacionales). Los autores no identificaron ningún estudio sobre los posibles efectos adversos de la VMNI. Los estudios incluidos fueron agrupados por medidas de resultado claves y presentados a modo de perfiles GRADE. Las características de los estudios incluidos pueden consultarse en el anexo VIII.3.

Los resultados de la RS realizada indican que:

En términos de supervivencia:

- La evidencia de baja calidad de un ECA (Bourke et al. 2006) (evidencia principal) y la evidencia de muy baja calidad de estudios observacionales (evidencia de apoyo) mostró que la VMNI mejoró la supervivencia (en comparación con el no emplear la VMNI) en pacientes con EMN con deficiencia respiratoria.
- La evidencia de muy baja calidad de estudios observacionales mostró una tendencia positiva entre la supervivencia y las horas de uso de la VMNI.

En términos de calidad de vida:

- La evidencia de baja calidad de un ECA (Bourke et al. 2006) (evidencia principal) mostró que la VMNI mejoró la calidad de vida (componente mental del SF-36) en comparación con pacientes con ELA que no fueron tratados con VMNI.

Tabla 10. Resumen de la revisión sistemática realizada por Hannan y cols. (Hannan 2014)

Referencia	Estudio	Población	Intervención	Comparación	Resultados	Conclusiones	Comentarios	Calidad de la evidencia
Cita abreviada: Hannan 2014	Objetivos: Examinar si la ventilación no invasiva mediante presión positiva mejora la supervivencia y los RPP en pacientes con riesgo de desarrollar fallo respiratorio crónico debido a la ELA, la distrofia muscular de Duchenne (DMD), el síndrome de hipovenitilación por obesidad (SHO) y las patologías restrictivas torácicas (PRT).	Población: Pacientes con riesgo de fallo respiratorio debido a la ELA, DMD, SHO y PRT.	Intervención mejoría no invasiva por presión positiva (VMNIPP)	Comparación: Los cuidados habituales (definidos como cualquiera de los o todos los siguientes: oxigenoterapia, medicación, cuidados de apoyo e intervenciones sobre el estilo de vida).	Nº de estudios y pacientes: De los 1533 registros identificados se seleccionaron 178 para su revisión a texto completo incluyéndose 18 estudios en la RS. Seis de los 18 estudios incluidos eran sobre la VMNI en pacientes con ELA.	Conclusión: A pesar de que la calidad de los estudios relativos al efecto de la VMNI en individuos con riesgo de fallo respiratorio crónico es generalmente débil, la evidencia sobre el beneficio de la VMNI en individuos con ELA sobre la supervivencia y las medidas de somnolencia y fatiga es consistente.	Comentarios: Validez externa: los resultados de la RS no son extrapolables a la población de pacientes con ELA que no presentan una insuficiencia respiratoria. Los resultados de los RPP se basan en los datos aportados por 61 pacientes con ELA y dificultad respiratoria, de los cuales solo 11 eran mujeres, lo cual pudo tener influencia sobre los resultados comunicados (sesgo de género). La edad de los pacientes incluidos en los estudios prospectivos era alrededor de 61 años, por lo que los resultados podrían no ser aplicables a pacientes más jóvenes o a aquellos con más edad. Limitaciones de la RS: en esta revisión se han incluido estudios no-aleatorizados, por lo que se debe tener presente el riesgo de extraer conclusiones a	...

Referencia	Estudio	Población	Intervención	Comparación	Resultados	Conclusiones	Comentarios	Calidad de la evidencia
... / ...	Diseño: Los datos de supervivencia se obtuvieron de ECAs de grupos paralelos en los que se compara la VMNI con los cuidados habituales. Los datos referentes a los RPP se obtuvieron de ECAs y estudios prospectivos con medidas repetidas.				un efecto beneficioso de la VMNI sobre la somnolencia y fatiga consistente en los estudios incluidos (magnitud del efecto compuesta observada en los cuatro estudios de 0.44 a 1.91). No se observó efecto aparente de la VMNI sobre la función física y la salud. La influencia de la VMNI sobre la disnea, la salud mental y emocional y la función social fue inconsistente entre los estudios incluidos. Los estudios incluidos no aportaron datos sobre el efecto de la VMNI sobre la calidad del sueño en individuos con ELA.	partir de estos estudios debido a la probabilidad de sesgo. En general, los estudios incluidos eran de baja calidad, limitados predominantemente por el sesgo de selección, la presencia de factores de confusión y la falta de cegamiento. Se excluyeron estudios publicados en otros idiomas que no fueran inglés por lo que pudo producirse sesgo de información. A pesar de que los autores lo explican con detalle en el suplemento del artículo, el método empleado para calcular las medidas de magnitud del efecto compuestas para los RPP debe ser revisado.		

En términos de fortalecimiento de la musculatura respiratoria:

La evidencia de muy baja calidad sobre la efectividad de la VMNI para mejorar la fortaleza de la musculatura respiratoria en pacientes con EMN fue contradictoria. Mientras que algunos estudios observacionales de muy baja calidad mostraron que la VMNI desaceleró significativamente el declive de la CVF en pacientes con EMN y dificultad respiratoria en comparación con pacientes que no emplearon este modo de ventilación, otros estudios observacionales de muy baja calidad indicaron que la VMNI no mejoró la CVF, la CV, PO₂ o PCO₂ en pacientes con EMN con intercambio gaseoso anormal durante el día.

En términos de mejora o alivio de síntomas:

La evidencia de baja calidad derivada de un ECA mostró que la VMNI mejoró la calidad del sueño en pacientes con EMN con dificultad respiratoria y la evidencia de muy baja calidad derivada de un estudio observacional mostró que la VMNI mejoró el funcionamiento cognitivo.

Los autores de la guía realizaron también un análisis por subgrupos teniendo en cuenta, por un lado, los pacientes con gran afectación bulbar y, por el otro, los pacientes sin afectación bulbar.

La evidencia de baja calidad de un ECA (Bourke et al. 2006) mostró que la VMNI (comparada con pacientes no tratados con este tipo de ventilación) mejoró la supervivencia en pacientes con buena función bulbar, pero no en pacientes con gran afectación bulbar. Sin embargo, evidencia de muy baja calidad de un estudio observacional mostró que la VMNI mejoró la supervivencia tanto en pacientes con afectación bulbar como en pacientes sin afectación bulbar (Aboussouan et al. 1997). En términos de calidad de vida, la evidencia de baja calidad de un ECA (Bourke et al. 2006) mostró que la VMNI mejoró la calidad de vida (componente mental del SF-36) en pacientes con buena función bulbar, pero no en aquellos con gran afectación bulbar. El mismo ECA indicó que la VMNI mejoró la calidad del sueño en pacientes con ELA, independientemente de su afectación bulbar.

Los autores de la GPC reconocen que la evidencia disponible sobre la efectividad de la VMNI para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria en pacientes con EMN es de baja o muy baja calidad. La escasez de evidencia científica robusta se debe a que la ELA es una enfermedad rara pero progresiva y, por lo tanto, la realización de ECAs con suficiente precisión estadística y cegamiento serían prácticamente imposibles de llevar a cabo, además de poco éticos. Por ello, las recomendaciones de la guía se basan en un único ECA como fuente de la mejor evidencia disponible, teniendo en cuenta que es muy poco probable que se realicen ECAs adecuados en el futuro por las razones antes mencionadas.

Tabla 11. Resumen de la revisión sistemática realizada por el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2010)

Referencia	Estudio	Población	Intervención	Comparación	Resultados	Conclusiones	Comentarios	Calidad de la evidencia
Cita abreviada: NICE 2010	Objetivos: Revisar la evidencia sobre la efectividad clínica de la VMNI para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria en pacientes con ELA/EMN en comparación con los cuidados habituales sin empleo de VMNI. Población: Se incluyeron estudios sobre adultos (con < o = 18 años) diagnosticados de ELA /EMN. Subgrupos: -Pacientes con ELA con afectación bulbar moderada o severa. -Pacientes con ELA con impedimento cognitivo severo o demencia. Se excluyeron estudios sobre: niños (con 17 años o menos) con diagnóstico de ELA, adultos con otras enfermedades neurodegenerativas y adultos con afectación respiratoria no relacionada con la ELA. Período de búsqueda: Desde el inicio hasta sept. 2009 Diseño: ECAs, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios transversales.	Intervención: VMNI incluyendo diferentes tipos o modos e interfaces empleadas para la ventilación no invasiva.	Comparación: Cuidados habituales sin empleo de la VMNI.	Nº de estudios y pacientes: Se obtuvieron 2,672 estudios de los cuales 12 cumplían con los criterios de inclusión y exclusión.	Conclusiones: En base a la evidencia sobre las mejoras en supervivencia, calidad de vida y síntomas (incluyendo el rendimiento cognitivo) el grupo de desarrollo de la guía acordó que debe ofrecerse la VMNI a los pacientes con ELA que fungen insuficiencia respiratoria. La VMNI debe continuarse únicamente cuando se aprecien mejoras sintomáticas o fisiológicas. A pesar de la evidencia de baja calidad indicaba que la VMNI en pacientes con afectación bulbar no tenía efectos en términos de supervivencia, también existía evidencia de muy baja calidad demostrando lo contrario. Además, se encontró evidencia de baja y muy baja calidad (en el análisis de subgrupos) demostrando que la VMNI mejoraba los síntomas relacionados con el sueño en pacientes con afectación bulbar. Por lo tanto, el grupo de desarrollo de la guía estuvo de acuerdo en que se debe considerar la VMNI en pacientes con afectación bulbar severa.	Comentarios: Limitaciones de la revisión: se incluyen 12 estudios de los cuales 11 son estudios de cohortes que aportan evidencia de muy baja calidad. El único ECA incluido en la revisión no está cégado, no se especifica con claridad en qué consisten los cuidados habituales y tiene mucha incertidumbre en términos de precisión (el número total de eventos es inferior a 300 y no da información sobre la estimación de la mediana de los tiempos de supervivencia para el grupo de tratamiento y el grupo control para el cálculo de la potencia). En la revisión no se incluyen estudios publicados en otro idioma que no sea inglés por lo que puede producirse sesgo de información.	Calidad de la evidencia: Alta	

Teniendo en cuenta la evidencia sobre las mejoras en supervivencia, calidad de vida y síntomas, el equipo que desarrolló la GPC recomienda que la VMNI sea ofrecida a todos los pacientes con ELA que tengan insuficiencia respiratoria. Se debe continuar el tratamiento con VMNI únicamente cuando se aprecien mejoras sintomáticas o fisiológicas. A pesar de que la evidencia de baja calidad indicaba que la VMNI en pacientes con afectación bulbar no tenía efecto en términos de supervivencia, también existía evidencia de muy baja calidad demostrando lo contrario. Además, se encontró evidencia de baja y muy baja calidad (en el análisis de subgrupos) demostrando que la VMNI mejoraba los síntomas relacionados con el sueño en pacientes con afectación bulbar. El único ECA incluido en la RS mostró que la VMNI podía mejorar algunos aspectos de la calidad de vida en pacientes con gran afectación bulbar. Por lo tanto, el grupo de desarrollo de la guía estaba de acuerdo en que se debe considerar la VMNI en pacientes con afectación bulbar severa.

A pesar de que la RS desarrollada por el NICE se realizó siguiendo un gran rigor metodológico y puede considerarse de alta calidad, la principal limitación de este trabajo es que se incluyen 12 estudios de los cuales 11 son estudios de cohortes que aportan evidencia de muy baja calidad. Además, en esta guía no se evaluó la calidad de los estudios no aleatorizados incluidos. El único ECA incluido en la revisión tiene las limitaciones de no estar cegado, no se especifica con claridad en qué consisten los cuidados habituales y tiene mucha incertidumbre en términos de precisión (el número total de eventos es inferior a 300 y no da información sobre la estimación de la mediana de los tiempos de supervivencia para el grupo de tratamiento y el grupo control para el cálculo de la potencia).

IV.2.3. Estudios sobre la efectividad de la VMNI en pacientes con ELA

Tras evaluar la calidad metodológica de los estudios no aleatorizados encontrados tras la búsqueda bibliográfica mediante el ACROBAT-NRSI, se excluyeron 10 estudios de cohortes con alto riesgo de sesgo y baja calidad metodológica (ver anexo VIII.2). Se decidió incluir un único estudio de cohortes retrospectivo con recogida de datos prospectiva llevado a cabo en Australia en la presente revisión (Berlowitz et al. 2015). El estudio tenía como objetivo determinar el efecto de la VMNI sobre la supervivencia de una cohorte de 929 pacientes con ELA/EMN y comprobar si existían diferencias en términos de supervivencia entre los distintos fenotipos clínicos de la enfermedad. A su vez, los autores evaluaron el efecto de la VMNI sobre el declive de la función pulmonar en los distintos subgrupos de pacientes con ELA. En

el grupo tratado con VMNI (GI) se incluyeron 219 pacientes, mientras que 711 pacientes fueron incluidos en el GC que no recibió VMNI. La VMNI se aplicó mediante BiPAP con máscara facial y se les ofreció tratamiento con riluzol a todos los pacientes de la cohorte. En el estudio, aprobado por el Comité de Ética local, se incluyeron datos de todos los pacientes con ELA/EMN registrados en la base de datos del Hospital de Bethlehem de Victoria (Australia) desde 1991 hasta 2011. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes para los que faltaban datos relativos al fenotipo de la enfermedad, la fecha de inicio de la enfermedad, la fecha del fallecimiento o la fecha del último seguimiento. Los pacientes participantes en el estudio fueron clasificados en tres fenotipos clínicos: ELA, pacientes con afectación en extremidades superiores y pacientes con afectación en extremidades inferiores. Los pacientes clasificados dentro del fenotipo ELA debían tener signos mixtos en las MNI y MNS en al menos dos regiones y se hicieron subgrupos en base a la región en la que comenzaron los síntomas (ELA-bulbar ($n=312$ pacientes), ELA-cervical ($n=240$) y ELA-lumbar ($n=295$)). Los fenotipos con afectación en las extremidades se definieron cuando había presencia de signos de las MNI con ausencia de reflejos que comenzaron bien en los brazos (afectación en extremidades superiores ($n=62$)) o en las piernas (afectación en las extremidades inferiores ($n=21$)).

En el presente estudio, el tratamiento con VMNI se instauró en base a las recomendaciones de la Academia Americana de Neurología, es decir: cuando se produce ortopnea o presión inspiratoria nasal forzada <40 cm H₂O o presión inspiratoria máxima (PImax) <60 cm H₂O u oximetría nocturna anormal o capacidad vital $<50\%$.

Tras la comparación de las características basales de los pacientes del GI y del GC, se observó que el porcentaje de hombres era superior (71,1% vs. 52,8%, $p<0,001$) y la edad al inicio de los síntomas era inferior en el grupo tratado con VMNI (58,3 (DE 11,5) vs 64,0 (DE 11,9), $p<0,001$). Asimismo, se vio que el uso de riluzol (79,9% vs 35,2%, $p<0,001$) y gastrostomía endoscópica percutánea (GEP) (58,9% vs 25,3%, $p<0,001$) era más frecuente el grupo tratado con VMNI.

Los datos obtenidos mediante regresión univariante de Cox, mostraron que los pacientes que utilizaban la VMNI tuvieron casi un 40% de incremento de supervivencia considerando todos los fenotipos de ELA estudiados (HR=0,61; IC 95%: 0,51 a 0,73). El efecto positivo sobre la supervivencia se mantuvo tras ajustar el modelo por edad al inicio de los síntomas, género, uso de riluzol y utilización de GEP (HR=0,71; IC 95%: 0,60 a 0,88). La mediana de la supervivencia global libre de traqueostomía desde el inicio de los síntomas fue de 28 meses para los pacientes tratados con VMNI en

comparación con 15 meses en los pacientes no tratados. Los resultados del estudio también mostraron que en pacientes con afectación bulbar, la VMNI incrementó significativamente la supervivencia en 19 meses (HR univariante=0,50; IC 95%: 0,36 a 0,70; HR multivariante = 0,59; IC 95%: 0,41 a 0,83). El aumento de la supervivencia observado en el grupo de pacientes con afectación bulbar tratados con VMNI se confirmó mediante análisis de sensibilidad empleando un modelo de cohortes emparejado. En pacientes con ELA con afectación lumbar se observó un incremento de la supervivencia mediante análisis univariante (HR=0,62), pero no tras el ajuste de los factores de confusión (HR=0,71; p=0,051). Finalmente, en pacientes con ELA cervical y en aquellos con afectación de las extremidades no se observó una asociación estadísticamente significativa entre la supervivencia y la VMNI.

Los datos de este estudio de cohortes sugieren que el tratamiento con VMNI tiene un rol importante en mejorar la supervivencia en pacientes con ELA. La magnitud del efecto fue grande: de 13 meses globalmente, comparando con los 2-3 meses atribuibles al riluzol. A diferencia de los resultados derivados del único ECA realizado sobre este tema (Bourke et al. 2006), los efectos observados fueron mayores en pacientes con afectación bulbar y, a pesar de que este hecho puede ser atribuible al inicio de la VMNI más tempranamente en estos pacientes, el incremento en la supervivencia observada sugiere que la VMNI puede jugar un importante papel en pacientes con ELA bulbar. A su vez, el estudio también observó un beneficio general del tratamiento con VMNI sobre el declive de la función respiratoria en pacientes con ELA. Sin embargo, se apreció una variación en la magnitud del efecto entre los distintos fenotipos de la enfermedad y en las distintas variables pulmonares estudiadas.

El estudio llevado a cabo por Berlowitz y cols. se clasificó con riesgo moderado a bajo de sesgo en base al ACROBAT-NRSI y la calidad de la evidencia aportada por el estudio se clasificó globalmente como media-alta. Una de las principales limitaciones del estudio es que, al tratarse de un estudio observacional, la asignación de causalidad es limitada. Los autores trataron de controlar los factores de confusión conocidos en su análisis, no obstante, podrían existir factores desconocidos que pudieran influir sobre la supervivencia de modo diferente entre el grupo tratado con VMNI y el grupo no tratado. Otra limitación del estudio es que no se registró el uso real de la VMNI en el grupo de pacientes tratados. Los autores reconocen que pudo existir sesgo debido al sistema de derivación de pacientes.

Sin embargo, el estudio desarrollado por Berlowitz y cols. tiene varios puntos fuertes, como son: en primer lugar, el hecho de que los datos se hayan analizado por intención de tratar, incluyéndose todos los pacientes a los que

Tabla 12. Resumen del estudio realizado por Berlowitz y cols. (Berlowitz 2015)

Referencia	Estudio	Población	Exposición comparación	Resultados	Conclusiones	Comentarios	Calidad de la evidencia
Cita abreviada: Berlowitz 2015	Diseño: Estudio de cohortes retrospectivo con recogida de datos prospectiva. Objetivos: Determinar el efecto de la VMNI sobre la supervivencia de la cohorte estudiada y determinar si existen diferencias en supervivencia entre los distintos fenotipos clínicos. Asimismo, se determinará el efecto sobre el declive de la función pulmonar en los distintos fenotipos de ELA. Período de realización: 1991-2011.	Número de participantes / grupo: Se incluyeron 929 pacientes (de 1.198 elegibles): 219 en el grupo VMNI (G1) y 711 en el grupo que no recibió VMNI (G2). Características cohorte expuesta: Pacientes con ELA/EMN atendidos en una clínica especializada en Australia. Edad al inicio de la enfermedad: 58.3 (DE 11.5 años), 157 hombres (71.7%). 164 tratados con VMNI. Período de seguimiento: Seguimiento hasta la muerte, fecha de traqueostomía o fecha de cierre del estudio el 31 de Diciembre de 2011.	Factor de exposición: No se recogieron los datos relativos a la adherencia a la VMNI mediante BiPAP con máscara facial. No se puede determinar el grado de utilización de la VMNI en el G1. Tipo de Comparación: Se compara la supervivencia libre de traqueostomía desde el inicio de los síntomas en pacientes con ELA/EMN tratados con una VMNI y en aquellos no tratados con VMNI.	Resultados: En base a los datos obtenidos mediante regresión univariante de Cox, se observó que los pacientes que utilizaban la VMNI tuvieron casi un 40% de incremento de supervivencia considerando todos los fenotipos de ELA estudiados ($HR=0.61$; IC 95%: 0.51 a 0.73). El efecto positivo sobre la supervivencia se mantuvo tras ajustar el modelo por edad al inicio de los síntomas, género, uso de riluzol y utilización de GEP ($HR=0.71$; IC 95%: 0.60 a 0.88). La supervivencia global libre de traqueostomía desde el inicio de los síntomas fue de 28 meses en los pacientes tratados con VMNI en comparación con 15 meses en los pacientes con gastrostomía endoscópica percutánea (GEP) (68.9%), fenotipo: bulbar (58 pacientes, 26.5%), cervical (61 pacientes, 27.8%), lumbar (78 pacientes, 35.6%), extremidades (22 pacientes, 10.1%).	Conclusiones: Los datos del estudio sugieren que el VMNI tiene un rol importante en mejorar la supervivencia en pacientes con ELA/EMN. La magnitud del efecto es grande: de 13 meses globalmente, comparando con los 2-3 meses atribuibles a riluzol. Los efectos observados fueron mayores en los pacientes con afectación bulbar y a pesar de que este hecho puede ser atribuible a inicio de la VMNI más tempranamente en estos pacientes, e incremento en la supervivencia.	Comentarios: La iniciación del tratamiento con VMNI está basada en las recomendaciones de la American Academy of Neurology ALS Practice Parameters: ortopenia o presión nasal forzada <40 cm H ₂ O o Pmax <60 cm H ₂ O o oximetría nocturna abnormal o capacidad vital <50%. Limitaciones del estudio: No se recogió el uso real de la VMNI en el G1. Al tratarse de un estudio observacional, la asignación de causalidad tiene sus limitaciones. Pudo existir sesgo debido al sistema de derivación de pacientes. Puntos fuertes del estudio: se analizaron los datos por intención de tratar. Los resultados obtenidos	Calidad de la evidencia: Media-Alta

.../...

.../...

Referencia	Estudio	Población	Exposición comparación	Resultados	Conclusiones	Comentarios	Calidad de la evidencia
		Características cohorte no expuesta: Edad a inicio de la enfermedad: 64,0 (DE 11,9 años), 375 hombres (52,8%), 250 tratados con riluzol (35,2%), 180 con GEP (25,3%), fenotipo: bulbar (254 pacientes, 35,8%), cervical (179 pacientes, 25,2%), lumbar (216 pacientes, 30,4%), extremidades (61 pacientes, 8,6%).		no tratados con VMNI. En los pacientes con afectación bulbar, la VMNI incrementó significativamente la supervivencia en 19 meses (HR univariante=0,50; IC 95%: 0,36 a 0,70; HR multivariante=0,59; IC 95%: 0,41 a 0,89).			podrían considerarse una estimación conservadora del beneficio de la VMNI en este tipo de pacientes. El estudio se realizó sobre una muestra grande de pacientes con ELA y los datos se acumularon prospectivamente, de modo estandarizado. Se realizó el análisis de supervivencia teniendo en consideración el truncamiento izquierdo.

se les aplicó el tratamiento con VMNI, independientemente de su utilización real. Por lo tanto, los resultados derivados de este estudio podrían considerarse una estimación conservadora del verdadero beneficio de la VMNI sobre la supervivencia en pacientes con ELA, pues con gran probabilidad, el uso real del tratamiento con VMNI es inferior al 100%, a pesar de que los autores no recogieran datos referentes a la adherencia. En segundo lugar, el estudio se realizó sobre una muestra grande de pacientes con ELA y los datos se acumularon prospectivamente de modo estandarizado. De hecho, este estudio es probablemente el único con tamaño muestral suficiente como para permitir valorar el efecto de la VMNI sobre la supervivencia en los distintos subgrupos de pacientes con ELA. Finalmente, se realizó el análisis de supervivencia teniendo en consideración el truncamiento izquierdo, corrección que no se ha realizado en otros estudios observacionales. Si no se tiene en cuenta este truncamiento, los tiempos de supervivencia generalmente se sobreestiman dado que los pacientes que no sobreviven hasta la entrada en el estudio no se representan en el análisis y los resultados pueden estar sesgados a favor de una mayor supervivencia en pacientes que no recibieron VMNI. La tabla 12 recoge el resumen del estudio realizado por Berlowitz y cols.

Por otro lado, el estudio llevado a cabo por Bourke y cols. es el único ECA que se ha realizado en este campo de investigación y ha sido incluido en las dos RS y la GPC incluidas en este informe de evaluación. Por estas razones, hemos decidido describir el estudio de Bourke y cols. con mayor detalle en este apartado.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético y se llevó a cabo en un centro para pacientes con ELA del Reino Unido. En el estudio participaron 92 pacientes (de 102 elegibles) que fueron aleatoriamente asignados al grupo con tratamiento con VMNI (GI) o el grupo de cuidados habituales (GC) si cumplían los dos criterios pre establecidos por los autores: ortopnea con PI_{max} <60% de la predicha o hipercapnia diurna sintomática. No fue posible cegar el estudio tanto a los pacientes como a los investigadores porque no se consideró ético el empleo de la ventilación simulada en el GC. La aleatorización se realizó mediante la técnica de minimización a través del ordenador. Finalmente, se incluyeron 22 pacientes en el GI y 19 pacientes en el GC. El tratamiento mediante VMNI se aplicó a través de ventiladores de presión se soporte en modo espontáneo o programado, registrándose automáticamente la duración media de uso del ventilador por cada 24 horas. El periodo de seguimiento fue de 12 meses. No se produjo ninguna pérdida post-aleatorización.

En la población estudiada en comparación con el grupo de cuidados habituales, en los pacientes que recibieron la VMNI se observaron grandes mejoras en la duración de la calidad de vida mantenida por encima del 75%

basal (TiMCS >75%: 168 días en GI vs 99 días en el GC, p=0,0017 y Tisym >75%: 192 días vs 46 días, p=0,0013) y en la media ponderada en el tiempo de la calidad de vida (μ MCS 2,31 vs 0,00, p=0,0082 y μ sym 1,07 vs 0,00, p<0,0001). Asimismo, se observó una moderada mejora en la supervivencia en aquellos pacientes que fueron tratados con VMNI (219 días en el GI vs 171 días en el GC, p=0,0062).

En el subgrupo de pacientes con afectación bulbar normal o moderada, la VMNI estaba asociada con grandes beneficios en términos de calidad de vida (TiMCS 75%: 199 días en GI vs 4 días en GC, p=0,001; Tisym >75%: 205 días vs 4 días, p=0,004; μ MCS: 2,18 vs 0,00, p=0,0052; μ sym: 1,73 vs 0,00, p<0,0001) y supervivencia (216 días en el GI frente a 11 días en el GC, p=0,0059). Es importante mencionar que la calidad de vida se mantuvo por encima del 75% del nivel basal durante la mayor parte del periodo de seguimiento.

Los pacientes con afectación bulbar severa tratados con VMNI obtuvieron algunos beneficios en términos de medidas de calidad de vida, incluyendo μ sym (p=0,018). Sin embargo, no se observaron beneficios en términos de supervivencia y en la calidad de vida evaluada mediante el SF-36 MCS.

La población total de pacientes y aquellos pacientes con menor afectación bulbar obtuvieron grandes beneficios en el mantenimiento por encima del 75% del basal del resto de dominios de calidad de vida (medidas de resultado secundarias), a excepción el dominio de función física del SF-36 para la población total (p=0,10). En los pacientes con afectación bulbar severa el mantenimiento del resto de dominios de la calidad de vida tuvo una duración similar en ambos grupos del estudio.

La principal conclusión del estudio de Bourke y cols. es que en pacientes con ELA con compromiso respiratorio y función bulbar normal o moderadamente impedida, la VMNI mejora la supervivencia y el mantenimiento de la calidad de vida. En este grupo de pacientes, el beneficio en términos de supervivencia fue muy superior a la prolongación de la vida ofrecida por el fármaco neuroprotector riluzol. El estudio proporciona una fuerte evidencia a favor de la equidad para acceder a servicios de VMNI en pacientes con ELA. En pacientes con afectación bulbar severa, la VMNI mejora los síntomas relacionados con el sueño, pero no parece conferir una gran ventaja en cuanto a supervivencia se refiere.

La validez interna del ECA realizado por Bourke y cols. se evaluó empleando el *Risk of Bias de la Cochrane Collaboration* y, a pesar de la falta de cegamiento, el estudio se clasificó con bajo riesgo de sesgo. La calidad de la evidencia aportada se consideró alta. La tabla 13 recoge el resumen del estudio de Bourke y cols.

.../...

Tabla 13. Resumen del estudio realizado por Bourke y cols. (Bourke 2006)

Referencia	Estudio	Población	Intervención comparación	Resultados	Conclusiones	Comentarios	Calidad de la evidencia
Cita abreviada: Bourke 2006	Diseño: Ensayo controlado aleatorizado uniéntrico de grupos paralelos. Objetivos: Determinar el efecto de la VMNI sobre la calidad de vida y la supervivencia en una población de pacientes con ELA típica atendida en un centro regional del Reino Unido. Período de realización: Sept 2000 - Dic 2004	Número de participantes / grupo: 22 pacientes en el grupo tratado con VMNI y 19 pacientes en el grupo de cuidados habituales. Características de los participantes: Pacientes menores de 75 años que no han utilizado con anterioridad la VMNI y no tenían importantes comorbilidades: Edad: 63,7 (DE 10,3) en GI vs 63,0 (DE 8,1) en el GC; género (masculino): 14 (64%) en GI vs 10 (53%) en GC; duración de la enfermedad: 1,9 (DE 1,3 años) en GI vs 2,0 (DE 1,1 años) en el GC; uso de riluzol: 19 (86%) en GI vs 17 (89%) en GC, puntuación bulbar 3,4 (DE 1,7) en GI	Intervención grupo experimental: La VMNI se inició en el hospital empleando un ventilador con presión de soporte en modo espontáneo/programado. Las presiones inspiratoria y espiratoria fueron ajustadas en base a la oximetría óptima nocturna, los gases arteriales diurnos y el uso de la VMNI (registrando la duración media de uso del dispositivo en 24 h automáticamente). Se emplearon máscaras nasales o oronasales y boquilla (con o sin sellado de labios) como interfaces de labios) como interfaces En las visitas subsiguientes se midieron los gases arteriales y los síntomas, el uso de la VMNI y se realizó la evaluación de la función pulmonar. Se realizaron los ajustes pertinentes en el dispositivo de VMNI durante el seguimiento teniendo en cuenta la tolerancia y tratando de mantener los gases en	Magnitud del efecto + intervalos de confianza / valor p: En la población estudiada, en los pacientes que recibieron la VMNI se observaron grandes mejoras en la duración de la calidad de vida mantenida por encima del 75% basal (TMCS >75%; 168 días en GI vs 99 días en el GC, p=0,0017 y Tsym >75%; 192 días vs 46 días, p=0,0013) y en la medida ponderada en el tiempo de la calidad de vida (µMCS 2,31 vs 0,00, p=0,0082 y Usym 1,07 vs 0,00, p<0,0001) en comparación con los cuidados habituales. Observándose una mejora moderada en la supervivencia en aquellos pacientes que fueron tratados con VMNI (219 días en el GI vs 171 días en el GC, p=0,0062).	Conclusiones: En pacientes con ELA con compromiso respiratorio y función bulbar normal o moderadamente impidida, la VMNI mejora la supervivencia y el mantenimiento de la calidad de vida. El estudio proporciona una fuerte evidencia a favor de la equidad para acceder a servicios de VMNI en pacientes con ELA. En pacientes con afectación bulbar severa, la VMNI mejora los síntomas relacionados con el sueño, pero no parece conferir una gran ventaja en cuanto a supervivencia se refiere.	Comentarios: Válidez externa: el presente ECA trató de ser inclusivo y se ofreció participar en el estudio a todos los pacientes independientemente de la función bulbar, el nivel de incapacidad, apoyo social y su visión sobre la prolongación de la vida. Por tanto, la población de pacientes estudiada se puede considerar como típica. Los resultados obtenidos en este estudio no pueden ser extrapolables a pacientes con ELA que no tengan afectación respiratoria. Limitaciones: el estudio no tenía potencia adecuada para detectar las mejoras mínimas	Alta

Referencia	Estudio	Población	Intervención comparación	Resultados	Conclusiones	Comentarios	Calidad de la evidencia
... / ...		vs 3,3 (DE 1,8) en GC; capacidad vital (% previsto): 55,6% (18,7) en GI vs 48,8% (20,7) en GC; IMC: 21,6 (DE 3,6) en GI vs 21,5 (DE 3,1) en GC; Pmax (% previsto): 31,1% (11,0 en GI vs 31,0% (10,6) en GC; LEP (estimación lineal de la progresión de la enfermedad): 0,34 (DE 0,23) en GI vs 0,36 (DE 0,31) en el GC.	sangre arterial normalizados durante el día. Se cambiaron las interfaces cuando se juzgó necesario para facilitar la utilización óptima del dispositivo de VNI. Intervención grupo control: A los pacientes del grupo control se les aplicaron los cuidados estándar aunque no se describen detalladamente en el estudio.	p<0,0001) y supervivencia (216 días en el GI frente a 11 días en el GC, p=0,059). Los pacientes con afectación bulbar severa tratados con VNI obtuvieron algunos beneficios en términos de medidas de calidad de vida, incluyendo usym (p=0,018). Sin embargo, no se observaron beneficios en términos de supervivencia y en la calidad de vida evaluada mediante el SF-36 MCS.	Efectos adversos: No se menciona la aparición de efectos adversos en el curso del estudio.	Periodo de seguimiento: 12 meses o hasta la muerte del paciente. Pérdidas post aleatorización: No se produjeron pérdidas postaleatorización.	clínicamente significativas en términos de calidad de vida y supervivencia en los pacientes con afectación bulbar severa. El cegamiento de pacientes e investigadores no fue posible porque el uso de la ventilación simulada en el grupo control no se consideró ética y el cuestionario SAQLI evaluaba los efectos secundarios del tratamiento.

V. Discusión

La presente revisión identificó un estudio de cohortes retrospectivo con recogida de datos prospectiva, dos RS que evaluaron el efecto de la VMNI en pacientes con ELA y una GPC en la que se evaluó el impacto de la VMNI sobre la calidad de vida y la supervivencia en pacientes con EMN mediante RS de la literatura científica. En la revisión se tuvieron en cuenta un total de 1.759 adultos con ELA. Sin embargo, la evidencia de mayor calidad provino de un único ECA realizado sobre una muestra de 41 pacientes con ELA (Bourke et al. 2006). En general, la evidencia sobre la efectividad de la VMNI para el tratamiento de la insuficiencia respiratoria en pacientes con ELA es de baja a muy baja calidad, dado que proviene de estudios observacionales con elevado riesgo de sesgo. La escasez de evidencia científica robusta se debe a que la ELA es una enfermedad rara pero progresiva y, por lo tanto, la realización de ECAs con suficiente precisión estadística y cegamiento son prácticamente imposibles de llevar a cabo. Desde la publicación del ECA de Bourke y cols., en la que se demostraron efectos positivos sobre la supervivencia y calidad de vida en pacientes con ELA, la evaluación de la efectividad de la VMNI en este tipo de pacientes a través de diseños aleatorizados controlados es discutiblemente poco ética (Hill, 1994). Consecuentemente, es muy poco probable que se realicen ECAs adecuados en el futuro por las razones mencionadas.

En términos de supervivencia, el estudio de Bourke y cols. mostró un aumento de la supervivencia tras el inicio de la ventilación asistida de 48 días en el grupo con VMNI en comparación con el grupo de cuidados habituales (219 vs 171 días, $p=0,006$, IC 95% estimados: 12 a 91días). El análisis por subgrupos mostró un gran aumento de la supervivencia en pacientes con buena a moderada función bulbar tratado con VMNI, sobreviviendo 205 días más que el grupo de pacientes con cuidados habituales (mediana de 216 días en el grupo VMNI vs 11 días en el GC, $p=0,0059$). Sin embargo, Bourke y cols. observaron que en pacientes con afectación bulbar severa, la VMNI no mejoró la supervivencia y, de hecho, la supervivencia mediana global fue de 39 días menos en el grupo de VMNI en comparación con el GC (222 vs 261 días, respectivamente, $p=0,92$). Los resultados del ECA de Bourke y cols. contrastan con las observaciones derivadas de un reciente estudio de cohortes retrospectivo realizado sobre una muestra de 929 pacientes con ELA (Berlowitz et al. 2015). Si bien, al igual que Bourke y cols., se observó un incremento de la supervivencia en los pacientes tratados con VMNI, globalmente la magnitud del efecto fue considerablemente mayor en el estudio de Berlowitz y cols.,

siendo 13 meses superior en los pacientes tratados con ventilación mecánica. Así, los autores observaron que en los pacientes que emplearon la VMNI, la supervivencia se incrementó casi un 40% (HR=0,61; IC 95%: 0,51 a 0,73) e incluso el efecto positivo sobre la supervivencia se mantuvo tras ajustar el modelo por factores de confusión. Sin embargo, y a diferencia del estudio de Bourke y cols., los resultados del estudio mostraron que en pacientes con afectación bulbar, el efecto de la VMNI sobre la supervivencia fue aún mayor, incrementando significativamente la supervivencia en 19 meses (HR univariante=0,50; IC 95%: 0,36 a 0,70; HR multivariante = 0,59; IC 95%: 0,41 a 0,83). Estos últimos resultados fueron confirmados mediante análisis de sensibilidad empleando un modelo de cohortes emparejado.

La evidencia disponible es contradictoria en cuanto al efecto de la VMNI sobre la supervivencia en pacientes con ELA bulbar se refiere. El mayor efecto sobre la supervivencia observado en pacientes con afectación bulbar en el estudio de cohortes (Berlowitz et al. 2015), podría ser atribuible al inicio de la VMNI más tempranamente en estos pacientes, sin embargo, la magnitud del efecto observada parece sugerir que el tratamiento con VMNI puede jugar un papel importante en pacientes con afectación bulbar. Es posible que la diferencia observada entre los dos estudios pueda deberse al error de tipo 2. De hecho, en el ECA se incluyeron únicamente 21 pacientes con afectación bulbar en el análisis por subgrupos y las curvas de supervivencia mostraron seis muertes muy tempranas en el GC ($n=9$) del subgrupo con función bulbar normal. Por lo tanto, y según reconocen los propios autores, la muestra de pacientes analizada en el ECA no era lo suficientemente grande para poder observar el efecto de la VMNI sobre pacientes con ELA bulbar y es posible que las muertes tempranas produjeran una sobreestimación de la supervivencia en pacientes sin afectación bulbar, confundiendo la interpretación de los resultados. Es importante indicar que en el ECA, los pacientes del GC con afectación bulbar severa tuvieron una supervivencia substancialmente superior que aquellos sin afectación bulbar. Los autores atribuyeron este hecho a que los pacientes con mayor afectación bulbar probablemente tenían menor compromiso respiratorio en el momento de la aleatorización. Efectivamente, conviene tener en cuenta que pudo haber diferencias entre las dos poblaciones de pacientes con ELA analizadas en los dos estudios incluidos en esta revisión. En el ECA, todos los pacientes incluidos debían cumplir uno o ambos de los dos siguientes criterios pre establecidos: ortopnea con PI_{max} <60% de la predicha o hipercapnia diurna sintomática. Mientras que en el estudio de cohortes los criterios para comenzar la VMNI se aplicaron en base a las recomendaciones de la American Academy of Neurology cuando los pacientes cumplían alguno de los siguientes criterios: ortopnea o presión inspiratoria nasal <40 cm H₂O o PI_{max} <-60

cm H₂O u oximetría nocturna anormal o CVF <50%. Por lo tanto, es posible que los pacientes del GC del estudio de cohortes tuvieran un compromiso respiratorio menos severo que el de los pacientes del ECA, lo cual podría suponer que el aumento de supervivencia observado es una estimación conservadora del beneficio real.

Asimismo, es importante tener en cuenta la limitación de los estudios observacionales a la hora de atribuir la causalidad debido a la alta probabilidad de sesgo de este tipo de estudios. A pesar de ello, conviene tener presente que tras evaluar el estudio de cohortes realizado por Berlowitz mediante el ACROBAT-NRSI, se consideró que la probabilidad de sesgo era baja a moderada para este estudio. Conviene constatar que a pesar de que el ECA de Bourke y cols. aporta evidencia de mayor calidad, los propios autores reconocieron que el estudio no tenía potencia suficiente para detectar la mínima mejoría clínicamente significativa en calidad de vida o supervivencia en el subgrupo de pacientes con afectación bulbar severa.

La supervivencia media de los pacientes tratados con VMNI en el estudio de Bourke y cols. fue considerablemente inferior a la observada en el estudio de cohortes de Berlowitz y cols., 23,66 meses frente 28,63, respectivamente. Este hecho, pudo deberse, por un lado, a diferencias en los dispositivos de ventilación empleados, las interfaces o el equipo médico encargado de la supervisión de los pacientes. Por otro lado, los 41 pacientes que fueron aleatorizados en el ECA tenían una progresión más rápida de la enfermedad en comparación con los pacientes de la cohorte del estudio de Berlowitz y cols.

En cualquier caso, conjuntamente, los datos derivados del único ECA disponible y del estudio de cohortes realizado por Berlowitz y cols. sugieren que el tratamiento con VMNI tiene un rol importante en mejorar la supervivencia en pacientes con ELA. A pesar de que la evidencia derivada del ECA indicaba que la VMNI no tenía efecto en términos de supervivencia en pacientes con afectación bulbar, el estudio de cohortes con calidad media-alta y gran tamaño muestral sugería lo contrario. Globalmente, la magnitud del efecto fue grande para los pacientes sin afectación bulbar según el estudio de Bourke y cols. y para los pacientes con afectación bulbar en base al estudio de Berlowitz y cols., en comparación con los 2-3 meses atribuibles al riluzol (Bensimon et al. 1994, Miller et al. 2003). Ambos estudios proveen evidencia de calidad alta a moderada a favor de la equidad de acceso a los servicios de VMNI para todos los pacientes con ELA con síntomas de hipovenilación nocturna y confirman las observaciones previas derivadas de otros estudios no-aleatorizados (Gordon et al. 2012, Pinto et al. 1995, Aboussouan et al. 1997, Kleopa et al. 1999, Bach et al. 1993, Lyall 2001b).

En cuanto a la calidad de vida se refiere, la evidencia disponible proviene principalmente del ECA llevado a cabo por Bourke y cols. y de la RS desarrollada por Hannan et al. (2014), que aporta evidencia sobre los resultados percibidos por los pacientes (RPP) a partir de seis estudios de cohortes prospectivos con medidas repetidas realizados sobre pacientes con ELA. En general, el estudio de Bourke y cols. mostró que los beneficios de la VMNI sobre la calidad de vida fueron incluso superiores a los beneficios sobre la supervivencia, obteniéndose las mayores mejoras en los dominios que evaluaban problemas relativos al sueño. Varios estudios observacionales también han documentado mejoría en dominios similares de la calidad de vida, entre los cuales destacan los dominios del SF-36 de energía y vitalidad (Lyall et al. 2001b, Bourke et al. 2003), de salud mental (Hein et al. 1999, Bourke et al. 2003) y dominio emocional (Bourke et al. 2003), el resumen del componente mental (MCS en sus siglas en inglés) del SF-36 (Bourke et al. 2003), todos los dominios del CRQ (Bourke et al. 2003) (especialmente la fatiga y la maestría) y los dominios de aislamiento social y síntomas del SAQLI (Bourke et al. 2003). Concretamente, el estudio de Bourke y cols. observó que el dominio de percepción de la salud en general del SF-36 y los dominios de funcionamiento diario y función emocional del SAQLI mejoraron en todos los pacientes y en el subgrupo con mejor función bulbar. Por lo tanto, el ECA de Bourke y cols. mostró que más que prolongar el sufrimiento de estos pacientes, la VMNI aumentó la supervivencia, mejorando, a su vez, el control de los síntomas y la calidad de vida. En los pacientes con afectación bulbar severa la VMNI no aportó beneficios en el mantenimiento del TiMCS y Tisym sobre el 75% del basal, pero algunos de los índices de calidad en el SAQLI (funcionamiento diario, aislamiento social y síntomas) y el dominio de disnea del CRQ mejoraron con la VMNI en este subgrupo de pacientes.

En la RS desarrollada por Hannan y cols. se observó un efecto beneficioso de la VMNI sobre la somnolencia y fatiga, con medidas de magnitud del efecto compuestas substanciales, que fueron consistentes entre los estudios incluidos. Asimismo, se observó un efecto positivo sobre la disnea, a pesar de que únicamente se incluyeron los datos derivados de dos estudios. Sin embargo, la VMNI no tuvo efecto aparente sobre la función física y la salud de los pacientes con ELA. Finalmente, la influencia de la VMNI sobre la salud mental y emocional y la función social fue inconsistente entre los estudios incluidos en la RS. Ninguno de los estudios incluidos aportó datos sobre el efecto de la VMNI sobre la calidad del sueño en individuos con ELA. Los autores concluyen que pese a que la calidad de los estudios relativos al efecto de la VMNI en pacientes con riesgo de fallo respiratorio crónico es generalmente débil, existe evidencia consistente que respalda el efecto

beneficioso de la VMNI sobre la supervivencia y las medidas de somnolencia y fatiga en individuos con ELA.

Por lo tanto, a pesar de que algunos estudios previos apuntan a que la VMNI mejora y mantiene significativamente la calidad de vida de los pacientes con ELA (Bourke et al. 2006, Radunovik et al. 2013), los resultados de la RS desarrollada por Hannan y cols. sugieren que el espectro de beneficios derivados de la VMNI en relación con la calidad de vida es, en realidad, bastante más estrecho que el que se pensaba inicialmente.

Las conclusiones de los estudios de Bourke y cols. y Berlowitz y cols. no son aplicables a pacientes con ELA que no presentan síntomas de insuficiencia respiratoria. Otros estudios observacionales sugieren que el inicio temprano del tratamiento con VMNI podría tener un beneficio sobre la supervivencia incluso superior al demostrado en el ECA de Bourke y cols. En este sentido, la evidencia proveniente de estudios observacionales no controlados parece indicar que el inicio temprano del tratamiento con VMNI mejora la supervivencia y reduce el declive de la CVF en pacientes con ELA (Letchin et al. 2007, Carratu et al. 2009). Los resultados del único ECA disponible en esta área son consistentes con los hallazgos de otros estudios observacionales, que, conjuntamente, confirman el beneficio de la VMNI en pacientes con ELA con insuficiencia respiratoria, tanto en términos de supervivencia como en términos de calidad de vida y mantenimiento de la función respiratoria. Por lo tanto, la evidencia disponible indica que la VMNI debe ofrecerse a todos los pacientes con ELA, incluso a aquellos pacientes con afectación bulbar. El National Institute for Health and Clinical Excellence llevó a cabo un análisis coste-efectividad empleando un modelo de Marcov y concluyó que el empleo de la VMNI en el manejo de pacientes con ELA era coste-efectivo (NICE clinical guideline 105, 2010).

V.1. Limitaciones del estudio

La principal limitación de la presente RS es que sus resultados están principalmente basados en el único ECA publicado hasta la fecha (Bourke et al. 2006). No obstante, los resultados de este ECA son consistentes con aquellos hallados en otros estudios observacionales de menor calidad, que conjuntamente proporcionan evidencia más sólida sobre el beneficio de la VMNI en pacientes con ELA con insuficiencia respiratoria. Cabe constatar que, a pesar de que el ECA de Bourke y cols. fue considerado de alta calidad en base al Risk of Bias de la Cochrane Collaboration, el estudio no tenía potencia suficiente para detectar la mínima mejoría clínicamente significativa en calidad

de vida o supervivencia en el subgrupo de pacientes con afectación bulbar severa. Además, es importante tener en cuenta que se produjeron seis muertes durante las dos primeras semanas de seguimiento entre los nueve pacientes del GC sin afectación bulbar, lo cual pudo incidir en una sobreestimación del efecto en este subgrupo de pacientes.

En esta revisión también se incluyeron estudios observacionales, por lo que debe destacar la limitación de este tipo de estudios para atribuir la causalidad debido a la elevada probabilidad de sesgo. No obstante, desde la publicación del ECA de Bourke y cols. se considera poco ética la evaluación de la efectividad de la VMNI en pacientes con ELA empleando diseños controlados y aleatorizados. Además, el estudio de cohortes retrospectivo de Berlowitz y cols. incluido en esta RS fue evaluado mediante el ACROBAT-NRSI, considerándose que la probabilidad de sesgo era baja a moderada para este estudio. Cabe señalar, que en el estudio de Berlowitz y cols. los datos fueron acumulados prospectivamente, el análisis de supervivencia se realizó teniendo en consideración el truncamiento izquierdo, los datos se analizaron por intención de tratar y se tuvieron en cuenta los factores de confusión conocidos (tales como la edad del paciente al inicio de la enfermedad, el género, el uso de riluzol y el empleo de la gastrostomía endoscópica percutánea).

Es importante constatar que en la RS realizada por Hannan y cols. se incluyeron estudios prospectivos de baja calidad que estaban limitados principalmente por el sesgo de selección, la presencia de factores de confusión y la falta de cegamiento. Los autores sospecharon que ciertas cointervenciones como el método empleado para la titulación inicial de la VMNI y la provisión de técnicas para la eliminación de secreciones pudieron tener influencia sobre algunas de las medidas de resultados percibidos por los pacientes (RPP). Se desconoce el impacto que hayan podido tener las mencionadas cointervenciones sobre los RPP, pero pudo haber sido significativo y se requieren estudios que permitan esclarecer la magnitud de cualquier efecto en este sentido.

VI. Conclusiones

VI.1. Conclusiones sobre la efectividad de la VMNI en pacientes con ELA

<p>La evidencia disponible sobre la efectividad de la VMNI se basa principalmente en un ECA de buena calidad, realizado sobre 41 pacientes con ELA, con un periodo de seguimiento de 12 meses (Bourke et al. 2006) y en un estudio de cohortes retrospectivo con recogida de datos prospectiva, realizado sobre 929 pacientes con ELA con bajo a moderado riesgo de sesgo (Berlowitz et al. 2015). Los datos relativos al efecto sobre la calidad de vida provienen también de una RS que incluye seis estudios observacionales prospectivos de medidas repetidas y aporta información sobre los resultados percibidos por los pacientes (RPP) en 114 pacientes (Hannan et al. 2014).</p>	Nivel de evidencia 1+/2-
<p><i>Efecto sobre la supervivencia:</i></p> <p>El ECA mostró que la VMNI aumentó la supervivencia en 48 días en el grupo tratado en comparación con el GC (219 vs 171 días, $p=0,006$, IC 95% estimados: 12 a 91días). El análisis por subgrupos indicó un gran aumento de la supervivencia de 205 días más en pacientes con buena a moderada función bulbar tratados con VMNI (mediana de 216 días en el GI vs 11 días en el GC, $p=0,0059$), pero no se apreció un aumento de la supervivencia en pacientes con afectación bulbar. <i>Es importante tener en cuenta que seis de los nueve participantes del GC sin afectación bulbar murieron antes de las primeras dos semanas de seguimiento y probablemente se sobreestimó el efecto de la VMNI en este subgrupo de pacientes. Asimismo, el ECA no tenía potencia suficiente para detectar diferencias en supervivencia en el subgrupo de pacientes con afectación bulbar.</i></p> <p>El estudio de cohortes mostró que en los pacientes que emplearon la VMNI la supervivencia se incrementó 13 meses, casi un 40% ($HR = 0,61$; IC 95%: 0,51 a 0,73) y el efecto positivo se mantuvo tras ajustar el modelo por factores de confusión. A diferencia del ECA, en pacientes con afectación bulbar el efecto de la VMNI sobre la supervivencia fue aún mayor, incrementando significativamente la supervivencia en 19 meses (HR univariante = 0,50; IC 95%: 0,36 a 0,70; HR multivariante = 0,59; IC 95%: 0,41 a 0,83).</p>	.../...

.../...

Efecto sobre la calidad de vida:

Los beneficios de la VMNI sobre la calidad de vida fueron incluso superiores a los beneficios sobre la supervivencia, obteniéndose las mayores mejoras en los dominios que evaluaban problemas relativos al sueño. En los pacientes que recibieron la VMNI se observaron grandes mejoras en la duración de la calidad de vida mantenida por encima del 75% basal (TiMCS >75%: 168 días en GI vs 99 días en el GC, p=0,0017 y Tisym >75%: 192 días vs 46 días, p=0,0013) y en la media ponderada en el tiempo de la calidad de vida (μ MCS 2,31 vs 0,00, p=0,0082 y μ sym 1,07 vs 0,00, p<0,0001). En el subgrupo de pacientes sin afectación bulbar, la VMNI aportó grandes beneficios en la calidad de vida (TiMCS 75%: 199 días en GI vs 4 días en GC, p=0,001;

Tisym >75%: 205 días vs 4 días, p=0,004; μ MCS: 2,18 vs 0,00, p=0,0052; μ sym: 1,73 vs 0,00, p<0,0001). La calidad de vida se mantuvo por encima del 75% del nivel basal durante la mayor parte del periodo de seguimiento. En pacientes con afectación bulbar, algunos de los índices de calidad en el SAQLI (funcionamiento diario, aislamiento social y síntomas) y el dominio de disnea del CRQ mejoraron con la VMNI.

Hannan y cols. observaron un efecto beneficioso de la VMNI sobre la somnolencia y fatiga, con medidas de magnitud del efecto compuestas substanciales (rango de 0,44 a 1,91), que fueron consistentes entre los estudios incluidos. Asimismo, se observó un efecto positivo sobre la disnea, a pesar de que únicamente se incluyeron los datos derivados de dos estudios.

Efecto sobre el declive de la función respiratoria:

En el estudio de cohortes de Berlowitz y cols. se observó un beneficio del tratamiento con VMNI sobre el declive de la función respiratoria en pacientes con ELA. En general, se redujeron significativamente las tasas de declive de la CVF, VEF₁, PEmax y Plmax tras el inicio del tratamiento con VMNI. Se apreció una variación en la magnitud del efecto entre los distintos fenotipos de la enfermedad y en las distintas variables pulmonares estudiadas.

CVF: capacidad vital forzada; VEF₁: volumen espiratorio forzado en un segundo; PEmax: presión espiratoria máxima; Plmax: presión inspiratoria máxima.

VI.2. Conclusiones generales

- La ELA se considera una enfermedad rara y la evidencia científica sobre la efectividad de la VMNI en términos de supervivencia y calidad de vida es muy escasa. El único ECA realizado hasta la fecha, muestra un efecto beneficioso en este tipo de pacientes, coincidiendo con los resultados de varios estudios observacionales.
- Los estudios incluidos en esta revisión sistemática proveen evidencia de calidad alta a moderada a favor de la equidad de acceso a los servicios de VMNI para todos los pacientes con ELA con síntomas de hipoventilación nocturna, incluyendo aquellos con disfunción bulbar severa.
- Los resultados derivados del único ECA disponible y de un estudio de cohortes de calidad media-alta, sugieren que el tratamiento con VMNI tiene un rol importante en mejorar la supervivencia en pacientes con ELA. La magnitud del efecto sobre la supervivencia fue grande para los pacientes con poca a moderada afectación bulbar según el ECA.
- A pesar de la evidencia derivada del ECA de alta calidad indicaba que la VMNI no tenía efecto en términos de supervivencia en pacientes con afectación bulbar, un estudio de cohortes con calidad media-alta y gran tamaño muestral sugería lo contrario.
- La evidencia de alta calidad indica que los beneficios de la VMNI sobre la calidad de vida fueron incluso superiores a los beneficios sobre la supervivencia, obteniéndose las mayores mejoras en los dominios que evaluaban problemas relativos al sueño.
- En los pacientes que recibieron la VMNI se observaron grandes mejoras en la duración de la calidad de vida mantenida por encima del 75% basal, especialmente en el subgrupo de pacientes sin gran afectación bulbar.
- En pacientes con afectación bulbar, la VMNI no aportó beneficios en el mantenimiento de los índices de calidad de vida TiMCS y Tisym sobre el 75% del basal, pero mejoraron algunos de los índices de calidad de vida en el SAQLI (funcionamiento diario, aislamiento social y síntomas) y el dominio de disnea del CRQ.
- La evidencia de baja calidad derivada de estudios prospectivos con medidas repetidas sugiere que los principales beneficios de la VMNI sobre los resultados percibidos por los pacientes se obtuvieron sobre la somnolencia y la fatiga percibidas por los pacientes.
- La evidencia de calidad media indica que el tratamiento con VMNI influye de modo beneficioso sobre el declive de la función respiratoria en pacientes con ELA, reduciéndose significativamente las tasas

de declive de la CVF, VEF₁, PEmax y PImax tras el inicio del tratamiento con VMNI.

- Por razones éticas, es muy improbable que se realicen estudios con diseño controlado y aleatorizado en el futuro que contribuyan a aportar evidencia de alta calidad sobre el efecto de la VMNI en pacientes con ELA.
- La guía de práctica clínica N.º 105 del National Institute for Health and Clinical Excellence recomienda continuar el tratamiento con VMNI en pacientes con ELA únicamente cuando se aprecien mejoras sintomáticas o fisiológicas.
- No se identificó ningún estudio sobre los posibles efectos adversos de la VMNI en la presente revisión sistemática.

VII. Referencias

- Aboussouan LS, Khan SU, Meeker DP, Stelmach K, Mitsumoto H. Effect of non invasive positive-pressure ventilation on survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Int Med* 1997; 127(6): 450-453.
- Aboussouan LS, Khan SU, Banerjee M, Arroliga AC, Mitsumoto H. Objective measures of the efficacy of Noninvasive positive-pressure Ventilation in amyotrophic Lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2001; 24(3): 403-409.
- Ahmed RM, Newcombe REA, Piper AJ, Lewis SJ, Yee BJ, Kierna MC, Grunstein RR. Sleep disorders and respiratory function in amyotrophic lateral sclerosis. *Sleep Med Rev*. 2015. In Press.
- Al-Chalabi A, Leigh PN. Recent advances in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2000; 13 (4): 397-405.
- Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, Carvalho M, Chio A, Van Damme P, et al. EFNS guideline on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2012; 19: 360-375.
- Armon C. An evidence-based medicine approach to the evaluation of the role of exogenous risk factors in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiol*. 2003; 22 (4): 217-228.
- Armon C. Smoking may be considered an established risk factor for sporadic ALS. *Neurol*. 2009; 73 (20): 1693-1698.
- Bach JR. Amyotrophic lateral sclerosis. Communication status and survival with ventilatory support. *Am J Phys Med Rehab*. 1993; 72 (6): 343-349.
- Bach JR. Amyotrophic lateral sclerosis: predictors for prolongation of life by noninvasive respiratory aids. *Arch Phys Med Rehab*. 1995; 76 (9): 828-832.
- Bach JR. Amyotrophic lateral sclerosis: prolongation of life by noninvasive respiratory AIDS. *Chest*. 2002; 122 (1): 92-98.
- Benjamín RB. Epidemiología clínica de la esclerosis lateral amiotrófica. En: Clínicas Neurológicas de Norteamérica. Ed: McGraw-Hill Interamericana, 1996; vol. 2: 429-450.
- Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med*. 1994; 330 (9): 585-591.
- Berlowitz DJ, Detering K, Schachter L. A retrospective analysis of sleep quality and survival with domiciliary ventilatory support in motor neuron disease. *Amyotroph Lateral Scler*. 2006; 7: 100-106.

- Berlowitz DJ, Howard ME, Fiore JF Jr, Vander Hoorn S, O'Donoghue FJ, Westlake J et al. Identifying who will benefit from non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease in a clinical cohort. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2015; 87 (3): 280-286.
- Bertorini, TE. Neuromuscular disorders: treatment and management. Philadelphia. Ed.: Elsevier Saunders. 2011.
- Boucherie C, Schafer S, Lavand'homme P, Maloteaux JM, Hermans E. Chimerization of astroglial population in the lumbar spinal cord after mesenchymal stem cell transplantation prolongs survival in a rat model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci Res.* 2009; 87 (9): 2034-2046.
- Bourke SC, Bullock RE, Williams TL, Shaw PJ, Gibson GJ. Noninvasive ventilation in ALS: indications and effect on quality of life. *Neurol.* 2003; 61 (2):171-177.
- Bourke SC, Shaw PJ, Gibson GJ. Respiratory function vs sleep-disordered breathing as predictors of QOL in ALS. *Neurol.* 2001; 57 (11): 2040-2044.
- Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2006; 5 (2): 140-147.
- Brooks B. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Subcommitee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial “Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis” workshop contributors. *J Neurol Sci.* 1994; 124 (Suppl.): 96-107.
- Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL, World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph lateral Scler Other Motor Neuron Disord.* 2000; 1 (5): 293-299.
- Busse J, Montori VM, Krasnik C, Patelis-Siotis I, Guyatt GH. Psychological intervention for premenstrual syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychother Psychosom.* 2009; 78: 6-15.
- Butz M, Wollinsky KH, Wiedemuth-Catrinescu U, Sperfeld A, Winter S, Mehrkens HH, et al. Longitudinal effects of noninvasive positive-pressure ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82 (8): 597-604.
- Byrne S, Bede P, Elamin M, et al. Proposed criteria for familial amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler.* 2011; 12 (3): 157-159.
- Carratu P, Spicuzza L, Cassano A, Maniscalco M, Gadaleta F, Lacedonia D, et al. Early treatment with noninvasive positive pressure ventilation prolongs survival in Amyotrophic lateral sclerosis patients with nocturnal respiratory insufficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2009; 4: 10.

- Carvalho MD, Swash M. Awaji diagnostic algorithm increases sensitivity of El Escorial criteria for ALS diagnosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009; 10: 53-57.
- Cazzolli PA, Oppenheimer EA. Home mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis: nasal compared to tracheostomy-intermittent positive pressure ventilation. *Neurol Sci*. 1996; 139(Suppl): 123-138.
- Chaudri MB, Liu C, Watson L, Jefferson D, Kinnear WJ. Sniff nasal pressure as a marker of respiratory function in motor neuron disease. *Eur Resp J*. 2000; 15 (3): 539-542.
- Chiò A, Calvo A, Moglia C, Gamna F, Mattei A, Mazzini L, Mora G; PARALS. Non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: a 10 year population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83(4): 377-381.
- Corcia P, Pradat PF, Salachas F, Bruneteau G, Forestier N, Seilhean D, et al. Causes of death in a post-mortem series of ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler*. 2008; 9:59-62.
- Corti S, Nizzardo M, Nardini M, Donadoni C, Salani S, Simone C, et al. Systemic transplantation of c-kit + cells exerts a therapeutic effect in a model of amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet*. 2010; 19 (19): 3782-3796.
- Couratier P, Corcia P, Lautrette G, Nicol M, Preux PM, Marin B. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a review of literature. *Rev Neurolog*. 2016; 172: 37-45.
- Desai J, Swash M. Extrapyramidal involvement in amyotrophic lateral sclerosis: backward falls and retropulsion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 67 (2): 214-216.
- Dreyer P, Lorenzen CK, Schou L, Felding M. Survival in ALS with home mechanical ventilation non-invasively and invasively: a 15-year cohort study in west Denmark. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2014; 15 (1-2): 62-67.
- Fang F, Kwee LC, Allen KD, Umbach DM, Ye W, Watson M, et al. Association between blood lead and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol*. 2010; 171 (10): 1126-1133.
- Fang F, Valdimarsdottir U, Bellocchio R, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden, 1991-2005. *Arch Neurol*. 2009; 66 (4): 515-519.
- Farrero E, Prats E, Povedano M, Martinez-Matos JA, Manresa F, Escarrabill J. Survival in amyotrophic lateral sclerosis with home mechanical ventilation: the impact of systematic respiratory assessment and bulbar involvement. *Chest*. 2005; 127: 2132-2138.
- Georges M, Morelot-Panzini C, Similowski T, Gonzalez-Bermejo J. Noninvasive ventilation reduces energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Pulm Med*. 2014; 14: 17.
- Georgouloupolou E, Fini N, Vinceti M, Monelli M, Vacondio P, Bianconi G, et al. The impact of clinical factors, riluzole and therapeutic interventions on ALS

- survival: a population based study in Modena, Italy. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2013; 14 (5-6): 338-345.
- Gordon PH, Salachas F, Bruneteau G, Pradat P-F, Lacombez L, González-Bermejo R, et al. Improving survival in a large French ALS center cohort. *J Neurol.* 2012; 259:1788-1792.
- Govoni V, Granieri E, Fallica E, Casetta I. Amyotrophic lateral sclerosis, rural environment and agricultural work in the Local Health District of Ferrara, Italy, in the years 1964-1998. *J Neurol.* 2005; 252 (11): 1322-1327.
- Gruis KL, Brown DL, Lisabeth LD, Zebarah VA, Chervin RD, Feldman EL. Longitudinal assessment of noninvasive positive pressure ventilation adjustments in ALS patients. *J Neurological Sci.* 2006; 247: 59-63.
- Hannan LM, Dominellic GS, Chen Y-W, Reid WD, Road J. Systematic review of non-invasive positive pressure ventilation for chronic respiratory failure. *Resp Med.* 2014; 108: 229-243.
- Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model of survival prediction. *Brain.* 1995; 118 (Pt 3):707-719.
- Hein H, Schucher B, Magnussen H. Intermittent assisted ventilation in neuromuscular diseases: course and quality of life. *Pneumologie.* 1999; 53 (Supl. 2): S89-S90.
- Heffernan C, Jenkinson C, Holmes T, Macleod H, Kinnear W, Oliver D et al. Management of respiration in MND/ALS patients: an evidence based review. *Amyotroph Lateral Scler.* 2006; 7 (1): 5-15.
- Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation in neuromuscular disease. Enough is enough! *Chest.* 1994; 105: 337-338.
- Huss A, Spoerri A, Egger M, Röösli M; Swiss National Cohort Study. Residence near power lines and mortality from neurodegenerative diseases: longitudinal study of the Swiss population. *Am J Epidemiol.* 2009; 169 (2): 167-175.
- Ingre C, Roos PM, Piehl F, Kamel F, Fang F. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Epid.* 2015; 7: 181-193.
- Jackson CE, Rosenfeld J, Moore DH, Bryan WW, Barohn RJ, Wrench M, et al. A preliminary evaluation of a prospective study of pulmonary function studies and symptoms of hypoventilation in ALS/MND patients. *J Neurol Sci.* 2001; 191 (1-2): 75-78.
- Johnston CA, Stnaton BR, Turner MR et al. Amyotrophic lateral sclerosis in an urban setting: a population based study of inner city London. *J Neurol* 2006; 253 (12): 1642-1643.
- Kamel F, Umbach DM, Munsat TL, Shefner JM, Hu H, Sandler DP. Lead exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiol.* 2002; 13 (3): 311-319.

- Kang H, Cha ES, Choi GJ, Lee WJ. Amyotrophic lateral sclerosis and agricultural environments: a systematic review. *J Korean Med Sci*. 2014; 29(12): 1610-1617.
- Kaub-Wittemer D, Steinbuchel N, Wasner M et al. Quality of life and psychosocial issues in ventilated patients with amyotrophic lateral sclerosis and their caregivers. *J Pain Symptom Man*. 2003; 26: 890-896.
- Kihira T, Yoshida S, Hironishi M, Miwa H, Okamoto K, Kondo T. Changes in the incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Wakayama, Japan. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2005; 6 (3): 155-163.
- Kleopa KA, Sherman M, Neal B, Romano GJ, Heiman-Patterson T. Bipap improves survival and rate of pulmonary function decline in patients with ALS. *J Neurol Sci*. 1999; 164(1): 82-88.
- Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, Maida CA. From systematic reviews to clinical recommendations for evidence-based health care: validation of revised assessment of multiple systematic reviews (R-AMSTAR) for grading of clinical relevance. *Open Dent J*. 2010; 4: 84-91.
- Kurland LT, Mulder DW. Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis. Preliminary report on geographic distribution, with special reference to the Mariana Islands, including clinical and pathological observations. Part 1. *Neurol*. 1954; 4: 355-378.
- Kurland LT, Mulder DW. Epidemiologic investigations of amyotrophic lateral sclerosis. Preliminary report on geographic distribution, with special reference to the Mariana Islands, including clinical and pathological observations. Part 2. *Neurol*. 1954; 4: 438-448.
- Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II*. *Lancet*. 1996; 347 (9013): 1425-1431.
- Lacorte E, Ferrigno L, Leoncini E, Corbo M, Boccia S, Vanacore N. Physical activity, and physical activity related to sports, leisure and occupational activity as risk factors for ALS: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016; 66: 61-79.
- Lechtzin N, Scott Y, Busse AM, Clawson LL, Kimball R, Wiener CM. Early use of non-invasive ventilation prolongs survival in subjects with ALS. *Amyotroph Lateral Scler*. 2007; 8: 185-188.
- Lechtzin N, Wiener CM, Shade DM, Clawson L, Diette GB. Spirometry in the supine position improves the detection of diaphragmatic weakness in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest*. 2002; 121 (2): 436-442.
- Lee CT, Chiu YW, Wang KC, Hwang CS, Lin KH, Lee IT, Tsai CP. Riluzole and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis long-term and short-term survival: a population-based study of 1149 cases in Taiwan. *J Epidemiol*. 2013; 23 (1): 35-40.

- Leigh PN, Abrahams S, Al-Chalabi A, et al. The management of motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 70 (Suppl. IV): iv32-iv47.
- Lo Coco D, Marchese S, Pesco MC et al. Noninvasive positive-pressure ventilation in ALS: predictors of tolerance and survival. *Neurol*. 2006; 67: 761-765.
- Lyall RA, Donaldson N, Polkey MI, Leigh PN, Moxham J. Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2001a; 124 (10): 2000-2013.
- Lyall RA, Donaldson N, Fleming T, Wood C, Newsom-Davis I, Polkey MI, Leigh PN, Moxham J. A prospective study of quality of life in ALS patients treated with noninvasive ventilation. *Neurology*. 2001b; 57 (1): 153-156.
- Maasilta P, Jokelainen M, Loytonen M, Sabel CE, Gatrell AC. Mortality from amyotrophic lateral sclerosis in Finland, 1986–1995. *Acta Neurol Scand*. 2001; 104 (4): 232-235.
- Malek AM, Barchowsky A, Bowser R, Youk A, Talbott EO. Pesticide exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis of epidemiological studies: pesticide exposure as a risk factor for ALS. *Environ Res*. 2012; 117: 112-119.
- Manjaly ZR, Scott KM, Abhinav K, et al. The sex ratio in amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *Amyotroph lateral Scler*. 2010; 11 (5): 439-442.
- Mao Z, Zhang S, Chen H. Stem cell therapy for amyotrophic lateral sclerosis. *Cell Regeneration*. 2015; 4: 11.
- Marcilio I, Gouveia N, Pereira Filho ML, Kheifets L. Adult mortality from leukemia, brain cancer, amyotrophic lateral sclerosis and magnetic fields from power lines: a case-control study in Brazil. *Braz J Epidemiol*. 2011; 14 (4): 580-588.
- McDermott CJ, Shaw PJ, Cooper CL, Dixon S, Baird WO, Bradburn MJ, et al. Safety and efficacy of diaphragm pacing in patients with respiratory insufficiency due to amyotrophic lateral sclerosis (DiPALS): A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2015; 14 (9): 883-892.
- Mendoza M, Gelinas DF, Moore DH, Miller RG. A comparison of maximal inspiratory and forced vital capacity as potential criteria for initiating non-invasive ventilation in ALS. *Amyotroph Lateral Scler*. 2007; 8: 106-111.
- Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/ motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; 2: CD001447.
- Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshey D, Johnston W, et al. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review):

- report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2009; 73 (15): 1218-1226.
- Miller A, Pratt H, Schiffer RB. Pseudobulbar affect: the spectrum of clinical presentations, etiologies and treatments. *Expert Rev Neurother*. 2011; 11(7): 1077-1088.
- Ministerio de Sanidad y Política Social. Guía para la atención de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en España. 2009.
- Mustfa N, Walsh E, Bryant V, Lyall RA, Addington-Hall J, Goldstein LH et al. The effect of noninvasive ventilation on ALS patients and their caregivers. *Neurology*. 2006; 66 (8): 1211-1217.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Motor neuron disease – non-invasive ventilation (Clinical Guideline 105). London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010.
- Neilson S, Robinson I, Alperovitch A. Rising amyotrophic lateral sclerosis mortality in France 1968–1990: increased life expectancy and inter-disease competition as an explanation. *J Neurol*. 1994; 241 (7): 448-455.
- Newsom-Davis IC, Lyall RA, Leigh PN, Moxham J, Goldstein LH. The effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on cognitive function in ALS: a prospective study. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry*. 2001; 71(4): 482-487.
- Nodera H, Izumi Y, Kaji R. New diagnostic criteria of ALS (Awaji criteria). *Brain Nerve*. 2007; 59: 1023-1029.
- Ohnishi S, Ito H, Suzuki Y, Adachi Y, Wate R, Zhang J, et al. Intra-bone marrow-bone marrow transplantation slows disease progression and prolongs survival in G93A mutant SOD1 transgenic mice, an animal model mouse for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Res*. 2009; 3: 216-224.
- Parvizi J, Coburn KL, Shilcott SD, et al. Neuroanatomy of pathological laughing and crying: a report of the American Neuropsychiatric Association Committee on Research. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2009; 21(1): 75-87.
- Piepers S, van den Berg JP, Kalmijn S, van der Pol WL, Wokke JH, Lindeman E, van den Berg LH. Effect of non-invasive ventilation on survival, quality of life, respiratory function and cognition: a review of the literature. *Amyotroph Lateral Scler*. 2006; 7 (4): 195-200.
- Pinto A, de Carvalho M, Evangelista T, Lopes A, Sales-Luis L. Nocturnal pulse oximetry: a new approach to establish the appropriate time for non-invasive ventilation in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2003; 4(1): 31-35.
- Pinto AC, Evangelista T, Carvalho M, Alves MA, Sales Luís ML. Respiratory assistance with a non-invasive ventilator (Bipap) inMND/ALS patients: survival rates in a controlled trial. *J Neurol Sci*. 1995; 129 (Suppl): 19-26.

- Pinto S, Turkman A, Pinto A, Swash M, de Carvalho M. Predicting respiratory insufficiency in amyotrophic lateral sclerosis: the role of phrenic nerve studies. *Clin Neurophysiol*. 2009; 120: 941-946.
- Radunovic A, Annane D, Rafiq MK, Mustfa N. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 3. Art. No.: CD004427. DOI: 10.1002/14651858.CD004427.pub3.
- Reeves B, Deeks J, Higgins J, Wells G. Chapter 13: Including non-randomized studies. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2008.
- Riggs JE. Longitudinal Gompertzian analysis of amyotrophic lateral sclerosis mortality in the US, 1977–1986: evidence for an inherently susceptible population subset. *Mech Ageing Dev*. 1990; 55 (3): 207-220.
- Sanjuán-López P, Valiño-López P, Ricoy-Gabaldón J, Verea-Hernando H. Amyotrophic lateral sclerosis: impact of pulmonary follow-up and mechanical ventilation on survival. A study of 114 cases. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50 (12): 509-513.
- Seljeseth YM, Vollset SE, Tysnes OB. Increasing mortality from amyotrophic lateral sclerosis in Norway? *Neurology*. 2000; 55 (9): 1262-1266.
- Servera E, Sancho J. Appropriate management of respiratory problems is of upmost importance in the treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest*. 2005; 127: 1879-1882.
- Siirala W, Aantaa R, Olkkola KT, Saarela T, Vuori A. Is the effect of non-invasive ventilation on survival in amyotrophic lateral sclerosis age-dependent? *BMC Palliat Care*. 2013;12: 23. doi: 10.1186/1472-684X-12-23. eCollection 2013.
- Sivori M, Rodriguez GE, Pascansky D et al. Outcome of sporadic amyotrophic lateral sclerosis treated with non-invasive ventilation and riluzole. *Medicina*. 2007; 67: 326-330.
- Sterne JAC, Higgins JPT, Reeves BC on behalf of the development group for ACROBAT-NRSI. A Cochrane Risk of Bias Assessment Tool: for Non-Randomized Studies of Interventions (ACROBAT-NRSI), Version 1.0.0, 24 September 2014. Accesible a través de: <http://www.riskofbias.info> [accedido el 29-10-2015].
- Tsolaki V, Pastaka C, Kostikas K, Karetzis E, Dimoulis A, Zikiri A, Koutsokera A, Gourgoulianis KI. Noninvasive ventilation in chronic respiratory failure: effects on quality of life. *Respiration*. 2011; 81 (5): 402-410.
- Turner MR, Parton MJ, Shaw CE, Leigh PN, Al-Chalabi A. Prolonged survival in motor neuron disease: a descriptive study of the King's Database 1990-2000. *J Neurol Neurosurg Psych*. 2003; 74 (7): 995-997.
- Veiga-Cabo J, Almazan-Isla J, Sendra-Gutierrez JM, de Pedro-Cuesta J. Differential features of motor neuron disease mortality in Spain. *Int J Epidemiol*. 1997; 26 (5): 1024-1032.

- Vrijen B, Testelmans D, Belge C, Robberecht W, Van Damme P, Buyse B. Non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2013; 14 (2): 85-95.
- Vrijen B, Buyse B, Belge C, Robberecht W, Van Damme P, Decramer M, Testelmans D. Noninvasive ventilation improves sleep in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective polysomnographic study. *J Clin Sleep Med.* 2015; 11 (5): 559-566.
- Weisskpf MG, Morozova N, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ et al. Prospective study of chemical exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; 80: 558-561.
- Worms PM. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *J Neurol Sci.* 2001; 191 (1-2): 3-9.
- Xu L, Yan J, Chen D, Welsh AM, Hazel T, Johe K, et al. Human neural stem cell grafts ameliorate motor neuron disease in SOD-1 transgenic rats. *Transplantation.* 2006; 82 (7): 865-875.
- Zamietra K, Lehman EB, Felgoise SH, Walsh SM, Stephens HE, Simmons Z. Non-invasive ventilation and gastrostomy may not impact overall quality of life in patients with ALS. *Amyotroph Lateral Scler.* 2012; 13 (1): 55-58.
- Zhou H, Chen G, Chen C, Yu Y, Xu Z. Association between extremely low-frequency electromagnetic fields occupations and amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012; 7 (11): e48354.

VIII. Anexos

Anexo VIII.1. Descripción detallada de la metodología

1. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Cochrane Library

Fecha búsqueda 21/09/2015

#1	MeSH descriptor: [Positive-Pressure Respiration] explode all trees	2076
#2	MeSH descriptor: [Noninvasive Ventilation] explode all trees	39
#3	“positive airway pressure” or “positive airway ventilation” or “positive pressure ventilation” or “non-invasive ventilation” or cpap or bipap:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3709
#4	#1 or #2 or #3	4347
#5	MeSH descriptor: [Amyotrophic Lateral Sclerosis] explode all trees	292
#6	amyotrophic lateral sclerosis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	479
#7	“lou gehrig’s disease” or “lou gehrigs disease” or “lou gehrig disease”:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#8	#5 or #6 or #7	479
#9	#4 and #8	18

Medline, vía Pubmed

Fecha búsqueda 21/09/2015

#1	Search “Positive-Pressure Respiration”[Mesh]	21252
#2	Search “Noninvasive Ventilation”[Mesh]	539
#3	Search (“positive airway pressure”[Title/Abstract] OR “positive airway ventilation”[Title/Abstract] OR “positive pressure ventilation”[Title/Abstract] OR “non-invasive ventilation”[Title/Abstract]) OR (cpap[Title/Abstract] OR bipap[Title/Abstract])	14881
#4	Search #1 OR #2 OR #3	27559
#5	Search “Amyotrophic Lateral Sclerosis”[Mesh]	13702
#6	Search (amyotrophic lateral sclerosis[Title/Abstract]) OR (“lou gehrig’s disease”[Title/Abstract] OR “lou gehrigs disease”[Title/Abstract] OR “lou gehrig disease”[Title/Abstract])	15866

#7 Search #5 OR #6 19033
#8 Search #4 AND #7 307

Embase, vía Ovidweb
Fecha búsqueda 21/09/2015

1 positive end expiratory pressure/ 39841
2 noninvasive ventilation/ 3326
3 (“positive airway pressure” or “positive airway ventilation” or “positive pressure ventilation” or “non-invasive ventilation” or “noninvasive ventilation” or cpap or bipap).ti,ab,kw. 25666
4 1 or 2 or 3 49088
5 amyotrophic lateral sclerosis/ 26563
6 “amyotrophic lateral sclerosis”.ti,ab,kw. 21654
7 (“lou gehrig’s disease” or “lou gehrigs disease” or “lou gehrig disease”).ti,ab,kw. 162
8 5 or 6 or 7 29205
9 4 and 8 646

CRD Databases
Fecha búsqueda 21/09/2015

1 MeSH DESCRIPTOR Positive-Pressure Respiration EXPLODE ALL TREES 211
2 MeSH DESCRIPTOR Noninvasive Ventilation EXPLODE ALL TREES 16
3 (“positive airway pressure” or “positive airway ventilation” or “positive pressure ventilation” or “non-invasive ventilation” OR “noninvasive ventilation” or cpap or bipap) 333
4 #1 OR #2 OR #3 364
5 MeSH DESCRIPTOR Amyotrophic Lateral Sclerosis EXPLODE ALL TREES 24
6 (“amyotrophic lateral sclerosis”) 54
7 (“lou gehrig’s disease” or “lou gehrigs disease” or “lou gehrig disease”) 1
8 #5 OR #6 OR #7 54
9 #4 AND #8 4

2. Extracción de datos

Para cada estudio se trajeron al menos las siguientes variables empleando para ello las tablas de evidencia de las Fichas de Lectura Crítica (FLC) desarrolladas por Osteba:

- Nombre del autor principal y año de publicación.
- Diseño experimental del estudio: aleatorización y cegamiento en la asignación a las distintas ramas de tratamiento.
- Objetivos del estudio y periodo de realización.
- Número de pacientes incluidos en el estudio: número de pacientes incluidos en cada rama de tratamiento y análisis por intención de tratar.
- Características basales de los pacientes: datos clínicos; edad; sexo, IMC, etc.
- Características de las intervenciones del grupo experimental: descripción de la intervención; frecuencia o intensidad de la misma; dispositivos tecnológicos empleados, etc.
- Características de la intervención aplicada al grupo control.
- Medidas de resultado incluidas en el estudio.
- Principales resultados cuantitativos obtenidos.
- Conclusiones extraídas por los autores del estudio.
- Comentarios de los autores de la presente RS sobre la validez interna y la validez externa del estudio.
- Calidad del estudio.

3. Evaluación de la calidad de los estudios.

Para la evaluación de la calidad de los estudios se empleó el Software **FLC 2.0** desarrollado por el Servicio Vasco de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Osteba). Se trata de un instrumento diseñado para trabajar la lectura crítica de distintos tipos de publicaciones, que permite valorar la calidad de la información clasificándola como: alta, media o baja. Este instrumento ha pasado un proceso de revisión externa y validación.

Los parámetros tenidos en cuenta para valorar la calidad de las revisiones sistemáticas fueron los siguientes:

1. Pregunta de investigación: supone la definición clara de la población objeto de estudio, la(s) intervención(es) objeto de estudio, la intervención con la que se compara y las medidas de resultado.
2. Método: a) definición clara de los criterios de inclusión y exclusión de estudios; b) búsqueda bibliográfica exhaustiva y rigurosa; c) evaluación apropiada de la calidad de los estudios incluidos en la revisión; d) exhaustividad, claridad y rigor en la extracción de los datos.

3. Resultados: a) claridad en la presentación de los resultados del proceso de búsqueda y selección de estudios; b) síntesis apropiada de la evidencia: análisis de los sesgos de publicación y de la heterogeneidad de los estudios; c) resultados clínicos precisos y descripción de la magnitud del efecto.
4. Conclusiones: se tendrá en cuenta si las conclusiones obtenidas en la revisión son apropiadas y útiles y si estas se basan en los resultados obtenidos.

A cada uno de estos criterios se le dará uno de los siguientes valores: bien; regular; mal y no aplicable. A la hora de tomar una decisión final sobre la calidad de la revisión sistemática, valorándola como Baja, Media o Alta, se tendrá en cuenta el algoritmo que se presenta a continuación:

Tabla A1.1. Algoritmo de decisión para clasificación la calidad de los estudios en la aplicación FLC 2.0

	Método BIEN	Método REGULAR	Método MAL
Resto Criterios BIEN	Calidad ALTA	Calidad MEDIA	Calidad BAJA
Resto Criterios REGULAR	Calidad MEDIA	Calidad MEDIA	Calidad BAJA
Resto Criterios MAL	Calidad BAJA	Calidad BAJA	Calidad BAJA

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios no-aleatorizados (estudios de cohortes o estudios quasi-aleatorizados) se empleó la herramienta para la evaluación del riesgo de sesgo **ACROBAT-NRSI** de la Cochrane Collaboration (Sterne et al. 2014). Esta herramienta considera los siguiente siete dominios: el sesgo debido a los factores de confusión, el sesgo de selección de los participantes para el estudio, el sesgo en la medición de las intervenciones, el sesgo derivado de las desviaciones de las intervenciones pretendidas, el sesgo debido a los datos perdidos, el sesgo en la medición de las medidas de resultado y el sesgo en la selección de los resultados publicados. Para cada medida de resultado, se valoró el riesgo de sesgo para cada uno de los dominios clasificándolo como bajo riesgo de sesgo (cuando el estudio era comparable a un ECA apropiadamente realizado), riesgo moderado de sesgo (cuando el estudio era apropiado para un estudio no-aleatorizado pero no era comparable a un ECA bien realizado), serio riesgo de sesgo (cuando el estudio tenía importantes problemas) y riesgo crítico de sesgo (cuando el estudio era demasiado problemático para proveer ninguna evidencia de utilidad con respecto al efecto de la intervención). Las valoraciones de cada uno de los dominios se tuvieron en consideración para valorar

el riesgo de sesgo global, de manera que si se juzgó que el riesgo de sesgo era serio en uno de los dominios, la valoración global del riesgo de sesgo también fue de `serio'. Cuando se juzgó un serio riesgo de sesgo en varios dominios, la valoración global del riesgo de sesgo fue `crítico'. Similarmente, cuando se juzgó que el riesgo de sesgo de varios dominios fue moderado, la valoración global del riesgo de sesgo fue `serio'.

Para la evaluación de la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas encontradas para dar respuesta a la pregunta de investigación, se empleó la herramienta **R-AMSTAR** (Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews) consistente en un checklist con 11 ítems a los cuales se les atribuye una puntuación numérica del 1 al 4 (Kung et al. 2010). Las puntuaciones totales obtenidas para cada RS se normalizaron considerando la revisión de este biblioma que obtuvo la mayor puntuación. Aquellas RS que obtuvieron una puntuación normalizada entre el 90 y 100% se clasificaron de `grado A' (aquellas RS que los clínicos pueden emplear con el mayor grado de confianza para tomar decisiones clínicas basadas en la evidencia). Las RS que obtuvieron una puntuación normalizada entre el 80 y el 89% se clasificaron de `grado B', entre el 70 y el 79% de `grado C' y aquellas RS con una puntuación normalizada inferior al 70% se clasificaron como de `grado D' (RS con tantos defectos metodológicos que no aporta evidencia clínica de calidad).

Anexo VIII.2. Estudios excluidos y razones de exclusión

Tabla A2.1. Características de los estudios excluidos

Estudio	Razones para su exclusión
Heffernan 2006	RS con muy baja calidad metodológica (Grado de evidencia D en base al R-AMSTAR)
Piepers 2009	RS con baja calidad metodológica (Grado de evidencia C en base al R-AMSTAR)
Miller 2009	RS con muy baja calidad metodológica (Grado de evidencia D en base a R-AMSTAR)
Vrijzen 2013	Revisión narrativa
Siirala 2013	Estudio de cohortes retrospectivo con serio riesgo de sesgo según ACROBAT-NRSI

.../...

.../...

Estudio	Razones para su exclusión
Georgoulopoulou 2013	Estudio poblacional observacional sobre factores pronósticos de supervivencia en pacientes con ELA
Lee 2013	Datos insuficientes para analizar el efecto de la VMNI sobre la supervivencia
Zamietra 2012	Estudio retrospectivo sobre el efecto de la VMNI y gastrostomía sobre la calidad de vida con serio riesgo de sesgo según ACROBAT-NRSI. Muy pequeño tamaño muestral con sólo 6 pacientes con VMNI y sin grupo control
Chio 2012	Estudio poblacional observacional con serio riesgo de sesgo según ACROBAT-NRSI
Aboussouan 2001	Estudio de cohortes prospectivo con serio riesgo de sesgo según ACROBAT-NRSI tanto para la variable de resultado de supervivencia como para la variable de resultados de calidad de vida
Vrijzen 2015	Estudio prospectivo no controlado con una cohorte de 24 pacientes con ELA y VMNI. Pequeño tamaño muestral y sólo un mes de seguimiento. Se evalúa el efecto de la meticulosidad durante la titulación.
Pinto 2003	Estudio prospectivo comparativo con controles históricos con serio riesgo de sesgo según ACROBAT-NRSI
Bach 2002	Estudio retrospectivo sin grupo control y con serio riesgo de sesgo según ACROBAT-NRSI
Jackson 2001	Estudio cuasi randomizado (método de randomización empleado inválido), preliminar con muy pequeño tamaño muestral para detectar diferencias significativas. Serio riesgo de sesgo según ACROBAT-NRSI
Sanjuan-López 2014	Estudio retrospectivo sin grupo control. El manejo de los pacientes fue diferente durante el largo periodo del estudio. Serio riesgo de sesgo según ACROBAT-NRSI
Dreyer 2014	Estudio de cohortes retrospectivo con serio riesgo de sesgo según ACROBAT-NRSI
Lechtzin 2007	Estudio de cohortes retrospectivo en el que se realiza la comparación de la VMNI temprana frente a la VMNI estándar (no hay comparación con la no-ventilación)

Anexo VIII.3. Características de los estudios incluidos en la guía de práctica clínica NICE 2010 para dar respuesta a la pregunta sobre la efectividad clínica de la VMNI en personas con EMN

Estudio	Comparaciones	Componentes claves representados en los perfiles GRADE
Bourke et al. 2006 ECA	Criterios respiratorios (para grupo de tratamiento y GC): ortopnea con PImax <60% de la predicha, o hipercapnia sintomática diurna Comparación: VMNI vs cuidados habituales sin VMNI (análisis de subgrupos disponible)	Calidad de vida: SF-36 (Mental Component Summary) Mejora de síntomas: SAQLI Supervivencia (mediana de días)
Pinto et al. 1995 Cohortes	Criterios respiratorios (para grupo de tratamiento y GC): Aparición de anomalías en el intercambio gaseoso diurno. Comparación: VMNI (BiPAP) (grupo II) vs cuidados habituales (oxígeno, broncodilatadores y otras medidas paliativas) (grupo I)	Fortaleza de la musculatura respiratoria (6-12 meses): CVF, CV, PO ₂ , PCO ₂ Supervivencia: supervivencia total, % Supervivencia desde el inicio de alteraciones en el intercambio diurno de gases
Mustfa et al. 2006 Cohortes	Criterios respiratorios (para grupo de tratamiento y GC): Confirmación de debilidad de la musculatura respiratoria tal como la ortopnea, sueño no restaurador, somnolencia diurna y reducción del apetito; hipercapnia diurna, incluso siendo asintomática; desaturación nocturna (definida como SaO ₂ <90% durante >5% del tiempo de sueño) Comparación: VMNI vs no VMNI (pacientes que rehusaron utilizarla o intolerantes a la VMNI)	Supervivencia: mortalidad tras 1 año ajustando el ratio de riesgo (HR) de supervivencia
Carratu et al. 2009 Cohortes	Criterios respiratorios (para grupo de tratamiento y GC): CVF <75%; insuficiencia respiratoria nocturna medida mediante polisomnografía Comparación: VMNI vs no VMNI (pacientes que rehusaron utilizarla o intolerantes a la VMNI)	Supervivencia: tasas de supervivencia tras 1 año

.../...

.../...

Estudio	Comparaciones	Componentes claves representados en los perfiles GRADE
Kleopa et al. 1999 Cohortes	<p>Criterios respiratorios (para grupo de tratamiento y GC): CVF <50% de la predicha; o bajada de la CVF de más del 15% en un periodo de 3 meses.</p> <p>Comparación: VMNI vs no VMNI (pacientes que rehusaron la VMNI) vs VMNI menos tolerantes (menos horas de uso) (análisis de subgrupos disponible)</p>	<p>Supervivencia: en meses desde el inicio o el ofrecimiento de la VMNI</p> <p>Fortaleza de la musculatura respiratoria: % del declive de la CVF antes y después del inicio o el ofrecimiento de la VMNI</p>
Sivori et al. 2007 Cohortes	<p>Criterios respiratorios (para grupo de tratamiento y GC): impedimento respiratorio sintomático (disnea, dolores de cabeza matutinos, fatiga) más uno de los siguientes: $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$, o saturación de oxígeno nocturna mediante pulsioximetría $\geq 88\%$ durante 5 min continuos o $\text{PI}_{\text{max}} < 60 \text{ cmH}_2\text{O}$ o CVF <50%</p> <p>Comparación: VMNI vs no VMNI (pacientes que rehusaron utilizarla)</p>	<p>Supervivencia: a los 10, 20 y 30 meses</p>
Lo Coco et al. 2006 Cohortes	<p>Criterios respiratorios (para grupo de tratamiento y GC): disnea, dolores de cabeza matutinos, hipersomnolencia diurna o uno de los siguientes:</p> <p>CVF <50% de la predicha, $\text{PI}_{\text{max}} < -60 \text{ cmH}_2\text{O}$, $\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$, desaturación nocturna</p> <p>Comparación: VMNI vs menor tolerancia a la VMNI (menos horas)</p>	<p>Supervivencia: mediana (meses) tras la iniciación de la VMNI</p> <p>Factores que influencian la tolerancia a la VMNI</p>
Aboussouan et al. 1997 Cohortes	<p>Criterios respiratorios (para grupo de tratamiento y GC): ortopnea, hipercapnia o ambas; $\text{PCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$</p> <p>Comparación: VMNI vs menor tolerancia a la VMNI (menos horas)</p>	<p>Supervivencia: ratios de riesgo (HR)</p>
Farrero et al. 2005 Cohortes	<p>Criterios respiratorios (para grupo de tratamiento y GC):</p> <p>Cualquiera de las siguientes condiciones: CVF $\leq 50\%$ de la predicha o disminución de la CVF de $\geq 500 \text{ ml}$ en dos visitas consecutivas, $\text{SpO}_2 < 90\%$ durante 5 min consecutivos, o hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$)</p> <p>Comparación: VMNI para pacientes con ELA sin afectación bulbar vs VMNI para pacientes con ELA con afectación bulbar</p>	<p>Supervivencia por subgrupos: media (en meses) tras el inicio de la VMNI</p>
Berlowitz et al. 2006 Cohortes	<p>Criterios respiratorios (para grupo de tratamiento y GC): fallo respiratorio (VMNI o traqueotomía)</p> <p>Comparación: VMNI vs traqueotomía</p>	<p>Supervivencia: mediana (en meses) tras el inicio del tratamiento</p>

.../...

.../...

Estudio	Comparaciones	Componentes claves representados en los perfiles GRADE
Kaub-Wittemer et al. (2003) Encuesta transversal	Criterios respiratorios (para grupo de tratamiento y GC): pacientes registrados como ventilados (VMNI o traqueotomía) Comparación: VMNI vs traqueostomía	Sobrecarga de la persona cuidadora
Newsom-Davis et al. 2001 Cohortes	Criterios respiratorios: <ul style="list-style-type: none">• Grupo de tratamiento: CV reducida (<80% de la predicha); polisomnografía nocturna que muestre episodios de hipoventilación nocturna que causa despertares; evidencia de gases sanguíneos alterados durante el día ($\text{PCO}_2 >49 \text{ mmHg}$); bicarbonato $>28 \text{ mmol/l}$; somnolencia diurna mediante el ESS• GC: emparejados por edad y severidad de la enfermedad pero sin dificultad respiratoria Comparación: VMNI vs sin VMNI	Rendimiento cognitivo: aprendizaje de listas, recordar listas, fluidez verbal, KOLT

BiPAP: bi-level positive airway pressure, CV: capacidad vital, CVF: capacidad vital forzada, ESS: Epworth Sleepiness Scale, KOLT: Kendrick object learning test, VMNI: ventilación mecánica no invasiva, PaCO_2 : presión parcial de CO_2 en sangre arterial, PCO_2 : presión parcial de CO_2 , Plmax : presión de inspiración máxima, PO_2 : presión parcial de oxígeno, SaO_2 : saturación arterial de oxígeno, SAQLI: sleep apnoea quality-of-life index, SF-36: short form-36, SpO_2 : saturación de oxígeno medida mediante pulsioximetría.

