



INFORME DE IMPACTO SOCIAL DE LA ELA Y LAS ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

Dra. Ana Camacho, Dr. Jesús Esteban y Dra. Carmen Paradas.

Dra. Ana Camacho

Sección de Neurología Infantil. Servicio de Neurología

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dr. Jesús Esteban

Unidad de ELA. Servicio de Neurología

Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre de Madrid,

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER U-723)

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Dra. Carmen Paradas

Unidad de Enfermedades Neuromusculares. Servicio de Neurología

Hospital Universitario Virgen del Rocío/ Instituto de Biomedicina de Sevilla

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Neurodegenerativas
(CIBERNED)

17 de noviembre del 2014

- **INTRODUCCIÓN**
 - Esclerosis lateral amiotrófica
 - Enfermedades neuromusculares (ENM) "no ELA"
- **EPIDEMIOLOGÍA**
 - Epidemiología de la ELA
 - Epidemiología de las ENM
- **MORTALIDAD**
 - Mortalidad de la ELA
 - Mortalidad de las ENM
- **DISCAPACIDAD Y DEPENDENCIA**
 - Discapacidad y dependencia en la ELA
 - Discapacidad y dependencia en las ENM
- **GASTO SOCIO SANITARIO**
 - Gasto socio sanitario de la ELA
 - Gasto socio sanitario de las ENM
- **ATENCIÓN NEUROLÓGICA DE LOS PACIENTES CON PATOLOGÍA NEUROMUSCULAR**
 - Asistencia neurológica de la ELA
 - Asistencia neurológica de las ENM
- **ASOCIACIONISMO**
 - Asociaciones de ELA
 - Asociaciones de ENM
- **CONCLUSIONES**
- **ANEXO. LISTADO DE ASOCIACIONES DE PACIENTES Y PÁGINAS WEB DE INTERÉS**
- **BIBLIOGRAFÍA**

Glosario de abreviaturas por enfermedades:

CMT: enfermedad de Charcot-Marie-Tooth

DFSH: distrofia facio-escápulo-humeral

DM: distrofia miotónica

DMB: distrofia muscular de Becker

DMD: distrofia muscular de Duchenne

ELA: esclerosis lateral amiotrófica

ENM: enfermedades neuromusculares

MG: miastenia gravis

SGB: síndrome de Guillain-Barré

La Fundación del Cerebro trabaja para la divulgación y concienciación de la sociedad sobre la situación real que viven los pacientes neurológicos y su entorno más cercano. Su fin último es mejorar el bienestar de los afectados y para ello ha establecido diversos objetivos orientados a la información, prevención, investigación, asistencia e integración. Como parte del programa de concienciación, la Fundación realiza informes de impacto social sobre las diferentes patologías neurológicas en España.

En este trabajo se aborda específicamente la patología neuromuscular. Es un grupo de enfermedades muy amplio y complejo, en el que se agrupan entidades que por sus peculiaridades merecerían un análisis independiente. Este informe está dedicado a la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y otras enfermedades neuromusculares (ENM) "no ELA" de especial relevancia, a las que nos referiremos con las siglas ENM para facilitar la exposición.

INTRODUCCIÓN

La patología neuromuscular es aquélla que afecta al sistema nervioso periférico, al músculo esquelético, a la unión neuromuscular y a la médula espinal. El conjunto de trastornos es muy numeroso y viene marcado por la heterogeneidad (Tabla 1). Se clasifican en función de la localización de la lesión: enfermedades de motoneurona, radiculopatías, plexopatías, neuropatías, enfermedades de la unión neuromuscular y, por último, enfermedades musculares. Dentro de cada grupo el origen de la enfermedad puede ser metabólico, infeccioso, tóxico, inmunomediado, genético o neurodegenerativo. Su debut acontece tanto en la infancia como en la edad adulta, y el curso evolutivo es variable: agudo, subagudo o crónico. El diagnóstico y tratamiento de la patología neuromuscular requiere una alta especialización, por lo que su estudio y manejo constituye una subespecialidad dentro la neurología general.

Esclerosis lateral amiotrófica

La ELA, junto a sus variantes (esclerosis lateral primara, atrofia muscular progresiva y parálisis bulbar progresiva), es la enfermedad de neurona motora más frecuente del adulto. Se trata de una enfermedad debilitante, progresiva, de carácter neurodegenerativo, secundaria a la afectación de las neuronas motoras superiores (localizadas en la corteza motora precentral) e inferiores (localizadas en los núcleos motores del tronco y asta anterior de la medula espinal). Aunque típicamente aparece de forma esporádica (un caso aislado en una familia), entre un 5 a un 10% de los casos presentan agrupamientos familiares, la mayoría de las veces siguiendo un patrón de herencia autosómica dominante (pero también descritas con un patrón autosómico recesivo y ligado al sexo dominante). Un 5-10% de los casos presenta una demencia asociada, en general del tipo fronto-temporal, que puede preceder, aparecer simultáneamente o posteriormente al inicio de la ELA. Pero hasta en más de un 50% de los casos los pacientes muestran rasgos de disfunción disejcutiva en los estudios neuropsicológicos.

La enfermedad tiene un curso progresivo e inexorable que lleva a la muerte, típicamente, en menos de 5 años desde el inicio, en general como consecuencia de una insuficiencia respiratoria restrictiva progresiva. No existe un tratamiento curativo, y el tratamiento desde su inicio esta basado en medidas paliativas de control de síntomas.

Enfermedades neuromusculares

El conjunto de las ENM distintas a la ELA es muy diverso, pero estas entidades comparten una serie de peculiaridades que generan problemas similares y justifican su consideración unitaria. La manifestación clínica más común es la pérdida de fuerza, que con frecuencia es progresiva. La debilidad conlleva problemas ortopédicos secundarios, como rigidez o deformidades articulares, que son especialmente importantes en las enfermedades que se inician en la edad pediátrica. Otros síntomas frecuentes en la esfera motora son la fatiga, las contracturas, o la dificultad para la relajación muscular. Las principales manifestaciones no motoras son la alteración de la sensibilidad, el dolor y la disautonomía. Con la evolución de la enfermedad es frecuente la aparición de problemas respiratorios y/o cardíacos, que constituyen la

principal causa de mortalidad, y deglutorios, que condicionan la necesidad de gastrostomía. Son, por tanto, trastornos que requieren un manejo multidisciplinario en el que intervienen diferentes especialistas de forma coordinada.

Existen ENM frecuentes, como las polineuropatías adquiridas que afectan al 8% de la población general. Pero muchas de ellas son enfermedades raras. Éstas vienen definidas por una prevalencia que no supera el 5 por 10.000 en la Unión Europea (Reglamento 141/2000 de la Comisión Europea). Aunque la frecuencia aislada de cada una resulte muy baja, la suma de todas ellas alcanza una cifra considerable y se calcula que en España puede haber un total de 3 millones de enfermos raros. Las ENM raras están en su mayoría determinadas genéticamente y pueden debutar en la infancia. Existen tratamientos sintomáticos para las complicaciones derivadas de la enfermedad, pero la mayoría no tiene un tratamiento curativo, por lo que habitualmente siguen un curso crónico, progresivo y gravemente discapacitante. La baja prevalencia de estas enfermedades condiciona un desconocimiento de las mismas no sólo en la sociedad, sino también en la comunidad médica, lo que provoca una indeseable demora diagnóstica. Son enfermedades "huérfanas", pues los pacientes reciben escaso apoyo del sistema nacional de salud, la investigación de su patogénesis no es prioritaria y la industria farmacéutica suele ser reacia a invertir en el desarrollo de nuevas terapias cuya diana sea un número tan reducido de pacientes que no permita rentabilizar la inversión (1). En España, en los últimos años, se ha potenciado la investigación epidemiológica y fisiopatológica de estas enfermedades a través de la actividad del Grupo de Estudio de Enfermedades Neuromusculares de la Sociedad Española de Neurología, del desarrollo del portal Orphanet y de la creación del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). Este último cuenta con programas de investigación en medicina genética en el que se incluyen ENM del tipo distrofias musculares, atrofia muscular espinal y enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. De todo lo anterior resulta fácil deducir el enorme impacto individual y social de esta patología, por lo que este informe se centrará especialmente en aspectos relacionados con ENM raras.

EPIDEMIOLOGÍA

El conocimiento de la frecuencia de una enfermedad es esencial para la planificación asistencial y para la organización de recursos. Permite también monitorizar el efecto de intervenciones preventivas o terapéuticas.

Epidemiología de la ELA

La ELA es la tercera enfermedad neurodegenerativa en incidencia, tras la demencia y la enfermedad de Parkinson. Existen múltiples publicaciones sobre las características epidemiológicas de la ELA que incluyen series poblacionales, estudios de unidades especializadas o de áreas geográficas de alta incidencia. En general los estudios en la población occidental muestra una incidencia que oscila entre 1 a 2 casos por 100.000 habitantes y año; salvo en las regiones de alta incidencia (isla de Guam, península de Kii, población de Irian Jaya, tribu de Anguru en Australia o la población de Guadalupe en el Caribe). También existen datos sobre la incidencia y prevalencia en distintas razas. Así, estudios multirraciales muestran una incidencia mayor en la población blanca que en la mestiza (2), o una incidencia menor en la población afroamericana (3). Se estima que la ELA afectará a una persona de cada 400-800, si vive lo suficiente.

La prevalencia, medida dependiente de la supervivencia y por lo tanto sujeta a modificaciones con el desarrollo de nuevas formas de tratamiento, es baja por la alta mortalidad de la enfermedad, oscilando en los distintos estudios entre 2 a 5 casos por 100.000 habitantes (aunque existen cifras mayores y menores).

Existen pocos estudios epidemiológicos en la población española. Estos incluyen la población de Cantabria (4), Segovia (5), la isla de la Palma (6) y, más recientemente y de mayor calidad en Cataluña (7). En los primeros la incidencia es algo inferior, pero en el estudio más reciente la incidencia y prevalencia es similar a otros estudios (1.4 y 5.4 por 100.000 respectivamente).

Las causas genéticas también presentan una distribución universal aunque existen mutaciones concretas más frecuentes en algunas áreas, por un efecto fundacional (expansión C9orf72 en Cerdeña o Finlandia, mutación p.D90A del gen SOD1 recesiva en Suecia, mutación p.A4V del gen SOD1 en Estados Unidos). La edad media de inicio se encuentra entre los 60-69 años, con un pico de incidencia a los 70-

75 años y una disminución de la incidencia en edades superiores (a diferencia de lo que ocurre con la enfermedad de Parkinson o con la demencia tipo Alzheimer). En todas las series occidentales, la incidencia en los varones es ligeramente superior a la de mujeres, pero en los estudios en afro-americanos esta diferencia se invierte. En cuanto a la forma de inicio por localización, un tercio de los pacientes se inician de forma bulbar, con otros 2/3 de forma espinal (repartidos equitativamente entre inicio en miembros superiores o inferiores). Un pequeño grupo de casos presenta un inicio generalizado o respiratorio.

Con estos datos, la estimación de pacientes con ELA en España es de 3 casos nuevos de ELA al día, presentando en este momento ELA en España más de 3.000 personas. Dado que el pico de incidencia es algo menor que en las otras enfermedades neurodegenerativas, esto se traduce en que más del 50% de los casos afecta a personas en edad laboral, plenamente productivas.

Epidemiología de las ENM

El estudio de la epidemiología de las ENM constituye una asignatura pendiente a nivel mundial, pero especialmente en España. La extensísima literatura científica que se publica sobre esta patología se centra de forma habitual en aspectos fisiopatológicos, diagnósticos o terapéuticos de cada enfermedad. La multitud de ENM dificulta su abordaje global y existen pocos estudios epidemiológicos en los que se incluyan todas o la mayoría de ellas. En este sentido, el trabajo publicado por Emery en 1991 continúa siendo una referencia (8). En él revisó más de 150 publicaciones sobre la frecuencia de varias ENM hereditarias que afectan a adultos y a niños. Consideró las distrofias musculares (distrofia muscular de Duchenne -DMD-, distrofia muscular de Becker -DMB-, distrofias de cinturas y distrofia facio-escápulo-humeral -DFSH-), las enfermedades miotónicas (enfermedad de Steinert y miotonías congénitas), la atrofia muscular espinal y las neuropatías sensitivo-motoras hereditarias. El autor estimó una prevalencia global para ambos sexos de 286 casos por millón de habitantes, por lo que 1 de cada 3.500 individuos podría desarrollar una ENM incapacitante a lo largo de su vida. Durante la década de los 90 se publicaron algunos estudios epidemiológicos europeos de base poblacional. En Örebro, Suecia, la prevalencia puntual de las ENM, incluyendo enfermedades de motoneurona, neuropatías hereditarias, enfermedades

con miotonía, distrofias musculares y miositis, se calculó en 84 por 100.000 habitantes (9). En Irlanda del Norte se restringió el análisis a las ENM hereditarias, cuya prevalencia se estimó en 34.5 por 100.000 habitantes (1 de cada 2.900) (10). La proporción de pacientes con distrofia miotónica o miopatía congénita fue mayor que lo esperado en esta región (teniendo en cuenta las cifras descritas por Emery). Si sólo se considera la edad pediátrica, la estimación de la prevalencia en menores de 20 años en Bolonia fue de 24.9 por 100.000 habitantes (11), mientras que en la región oeste de Suecia la cifra ascendía a 63.1 por 100.000 habitantes para todas la ENM y 53.1 por 100.000 si sólo se consideraban las enfermedades hereditarias (12). Resulta interesante comparar estos resultados de población caucásica con los de otras etnias. En Hong Kong se calculó en 2001 la prevalencia de las ENM en la infancia en 21.4 por 100.000 habitantes (1 de cada 4.669) (13).

El ámbito geográfico es fundamental para explicar las diferencias entre los distintos estudios, pues la mayoría de estas enfermedades tienen una base genética. Pero además hay que considerar otros aspectos. Las enfermedades raras son más difíciles de diagnosticar y, por lo tanto, pueden no estar bien identificadas ni codificadas en los registros. Esta circunstancia puede variar de un país a otro. Por último, para el cálculo de la prevalencia hay que tener en cuenta que ciertas ENM de debut pediátrico tienen una esperanza de vida acortada y no alcanzan la edad adulta.

Es esperable que con los avances en los métodos diagnósticos las cifras de pacientes sean mayores en la actualidad. Respecto a la situación en España, se desconoce la prevalencia del conjunto de las ENM. La Federación ASEM, que agrupa a 21 asociaciones de pacientes afectados por ENM, estima que hay más de 60.000 enfermos en nuestro país.

Si en vez de considerar el conjunto de las ENM, se analiza enfermedad por enfermedad sí es posible obtener más resultados. Orphanet es el portal de información de referencia en enfermedades raras y medicamentos huérfanos en Europa. En mayo del 2014 publicó una estimación de la prevalencia de las enfermedades raras en Europa tras realizar una búsqueda sistemática en Medline, páginas web, registros de pacientes y libros médicos (14). Las cifras referentes a las ENM se recogen en la Tabla 2. Es una información valiosa, pero los autores del estudio

reconocen que tiene varias limitaciones. Hay un bajo grado de consistencia entre las fuentes consultadas y con frecuencia existe confusión entre la prevalencia y la incidencia. Además puede haber una sobreestimación de cifras puesto que muchos trabajos se realizan en áreas geográficas de alta prevalencia para una determinada patología o se basan en datos hospitalarios. Sorprende también que en el listado de enfermedades no figure la DMB o la enfermedad de Mc Ardle.

En este informe de impacto social no es factible revisar cada una de las ENM, pero sí se analizarán en mayor profundidad algunas de las más representativas: las tres distrofias musculares más frecuentes (enfermedad de Steinert, DFSH y DMD), la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), el síndrome de Guillain-Barré (SGB) y la miastenia gravis (MG).

-Distrofia miotónica. Enfermedad de Steinert.

La distrofia miotónica (DM) es la distrofia muscular más frecuente en la edad adulta. Se transmite con herencia autosómica dominante. Es una enfermedad multisistémica caracterizada por afectación muscular, en forma de debilidad y miotonía, cataratas, afectación cardíaca, problemas gastrointestinales y trastornos hormonales (15). A nivel mundial la prevalencia oscila entre 2.1 a 14.3 por 100.000 habitantes según las diferentes poblacionales. Las cifras de prevalencia más elevadas se han documentado en Saguenay-Lac-Saint-Jean, en la región de Quebec. Allí alcanzaban los 189 casos por 100.000 habitantes en 1985, y resulta interesante que en 2010 la cifra haya bajado a 158 casos. Esta tendencia descendente puede ser en parte el resultado de una detección precoz de portadores y de un adecuado consejo genético (16). En España se publicaron a principios de los años 90 dos artículos sobre la epidemiología de la DM en nuestro país. Barcet et al, estimaron la prevalencia de la DM en la isla de Mallorca en 11 casos por 100.000 habitantes. Utilizaron como fuente los historiales médicos hospitalarios (17). Poco después, López de Munáin et al, estudiaron la provincia de Guipúzcoa, encontrando una prevalencia que llegaba a los 26.5 casos por 100.000 habitantes. Es una de las cifras más elevadas a nivel mundial y los autores la justifican tanto por razones metodológicas (exhaustividad en la búsqueda de casos y

consulta de varias fuentes) como por un posible efecto fundador local, similar a la situación de Saguenay-Lac-Saint-Jean. (18).

-Distrofia facio-escápulo-humeral

Es una distrofia muscular que se caracteriza por debilidad de predominio en los músculos faciales y de la cintura escapular, y afectación asimétrica. Se transmite con herencia autosómica dominante. Tras la DM es una de las distrofias musculares más frecuentes. Emery recogía en 1991 una prevalencia en países occidentales que oscilaba entre 2.2 y 66.9 casos por millón de habitantes (8). Por citar datos más recientes de un país mediterráneo como el nuestro, en Italia un estudio poblacional realizado en la provincia de Padua estimó la prevalencia en 44 casos por millón de habitantes (19).

En España no hay datos de prevalencia de la enfermedad. En la Encuesta sobre Discapacidad, Autonomía personal y situaciones de Dependencia de 2008 no se recoge como tal la DFSH, pero sí figuran como grupo las "distrofias musculares", con 266 pacientes por 1.000 entre los 6 y los 64 años (20).

-Distrofinopatías

Las distrofinopatías ocupan un lugar relevante dentro de las ENM. Son enfermedades con herencia recesiva ligada al cromosoma X. La alteración genética que provoca la ausencia de distrofina genera la DMD, mientras que si queda distrofina residual la enfermedad resultante es de DMB. Tradicionalmente la DMD se ha designado como la enfermedad genética muscular más frecuente de la infancia, con una incidencia estimada de 1:3.500 varones (8). La incidencia de la DMB es menor, 5.4:100.000, y su prevalencia de 2.8:100.000. Frente a estas cifras clásicas Mah et al, han publicado en 2014 un metanálisis sobre la epidemiología de las distrofinopatías. Los autores revisaron 31 trabajos y dentro de los estudios de base poblacional sólo se incluyeron los realizados en Norteamérica y en Europa. La prevalencia estimada para la DMD y DMB fue de 4.78 y 1.53 por 100.000 varones respectivamente. La incidencia no se pudo analizar por la escasez y disparidad de los estudios, pero en la DMD oscilaba entre 10.71 (en Italia) y 27.78 (en Canadá) por 100.000 recién nacidos varones al año (21).

En España no hay datos de prevalencia ni de incidencia. Se dispone de los datos de "distrofias musculares" ya referidos de la Encuesta sobre Discapacidad, Autonomía personal y situaciones de Dependencia de 2008 (20).

-Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth

Esta enfermedad engloba un grupo genéticamente heterogéneo de neuropatías hereditarias con afectación motora y sensitiva. Es una de las ENM hereditarias más comunes, con una prevalencia que puede llegar a 40 casos por 100.000 habitantes. (22). En España se llevó a cabo un estudio pionero, en el que de forma prospectiva (años 1974-1984) se analizaba la frecuencia de CMT en Cantabria. El diagnóstico de la enfermedad se realizaba entonces en base a las manifestaciones clínicas, el patrón de herencia y los hallazgos neurofisiológicos. La prevalencia en 1985 fue de 28.2 casos por 100.000 habitantes (23). Posteriormente se han publicado series españolas descriptivas que reúnen un número muy importante de casos. Aunque no son de base poblacional, estos estudios son relevantes porque ponen de manifiesto las características clínicas y genéticas propias de los pacientes con CMT de una determinada región. (24, 25).

-Síndrome de Guillain-Barré

Es una polirradiculoneuropatía aguda inflamatoria de causa inmune. Frente a la gran mayoría de polineuropatías, se trata de una enfermedad de rápida instauración. En un metanálisis de 2011 sobre la incidencia del SGB se revisaron todos los trabajos publicados entre 1966-2009; finalmente se analizaron 16, resultando una incidencia anual de 1.11 casos (rango 0.81-1.89) por 100.000 habitantes (26). En España un estudio de referencia demostró en Cantabria una incidencia anual de 1 caso por 100.000 habitantes entre 1975-1988 (27). Posteriormente ha persistido en nuestro país el interés por la vigilancia de esta patología a través del Grupo de Estudio Epidemiológico del SGB, en el que han participado 11 centros. Este grupo analizó de forma retrospectiva el SGB en mayores de 20 años entre los años 1985 y 1997, encontrando un incidencia de 0.85 casos por 100.000 habitantes y año. Esta cifra mostraba una tendencia a incrementarse con la edad y a lo largo de los años (28). Desde 1996 el análisis pasó a ser prospectivo, con un período de seguimiento mínimo

de 1 año. Entre los años 1998-1999 la incidencia ascendió a 1.26 casos anuales por 100.000 habitantes, resultados similares a otros países europeos occidentales (29).

-Miastenia gravis

Es una enfermedad autoinmune de la unión neuromuscular que se caracteriza por debilidad y fatigabilidad. Según un metanálisis publicado en 2010 que recogía 55 estudios desde 1950 a 2007, la incidencia de la MG es de 5.3 casos (rango 1.7-21.3) por millón de habitantes al año y la prevalencia de 77.7 (rango 15-179) casos por millón de habitantes (30). A lo largo de los años se evidencia un aumento de ambas variables de frecuencia debido a factores biológicos, a una mejor identificación de los pacientes y a un cambio en la historia natural de la enfermedad gracias a los avances terapéuticos. En España se han realizado dos estudios epidemiológicos de base poblacional. En la isla de La Palma Villagra-Cocco et al, estimaron en 1996 la prevalencia de la MG en 8.58 casos por 100.000 habitantes (31). Aragonès et al, realizaron un estudio prospectivo (1991-2000) en el área de Osona, provincia de Barcelona, y encontraron una incidencia anual de 21.27 casos por millón de habitantes. Como dato relevante, la incidencia aumentaba con edad, hasta alcanzar la cifra de 63.38 casos por millón de habitantes y año en mayores de 65 años. Esto apoyaría la hipótesis de un aumento paradójico de la autoinmunidad en el anciano (32).

Como ha quedado reflejado, en nuestro país se dispone de muy poca documentación respecto al número total de enfermos neuromusculares y cuál es la frecuencia de cada patología, por lo que resulta prioritario desarrollar un registro nacional de pacientes. Con esta premisa se emprendió en España en 2010 un proyecto de generación de bases de datos de pacientes con patología neuromuscular. En él se integró a una masa crítica de investigadores en ENM de siete comunidades autónomas, pertenecientes a seis grupos de CIBERNED, un grupo CIBERER y seis grupos asociados. La finalidad del registro fue crear una red que eliminara la fragmentación existente y permitiera realizar un esbozo de la distribución de las diferentes patologías en el territorio nacional, lo cual es fundamental para la planificación sanitaria de las ENM. La explotación de estas bases de datos permitiría desarrollar iniciativas de investigación tanto clínica como básica, unificar y validar métodos de diagnóstico,

diseñar algoritmos diagnóstico-terapéuticos y realizar estudios terapéuticos prospectivos. Este es un registro complejo, pero está basado en un modelo holandés, que con éxito ha logrado establecer un flujo de información entre los profesionales implicados en esta patología, y ha permitido el desarrollo de estudios de excelencia. En la actualidad la Base de Datos de Patología Neuromuscular ha logrado registrar a más de 5.000 pacientes afectados de diferentes enfermedades, y ha posibilitado la realización de trabajos multicéntricos y coordinados en las patologías más prevalentes, como la ELA (33). Gracias a esta iniciativa, nuestros pacientes han logrado tener una mayor representación en proyectos europeos, tanto a nivel epidemiológico como participando en ensayos clínicos, al formar parte del consorcio internacional TREAT-NMD Neuromuscular Network (34).

MORTALIDAD

Mortalidad de la ELA

La ELA es una enfermedad mortal en un breve plazo de tiempo. Desde el inicio de la enfermedad, la mitad de las personas con ELA fallece en menos de 3 años, un 80% en menos de 5 años, y la mayoría (más del 95%) en menos de 10 años. En un estudio de mortalidad en España (con datos de mortalidad entre 1951 y 1990) se muestra una tendencia al incremento de la misma con los años. La mortalidad global calculada en este estudio es de 1.49 por 100.000, siendo algo más alta en varones (1.90 en varones y 1.21 para mujeres), con un pico entre los 60-69 años (35)

Mortalidad de las ENM

A pesar de los avances terapéuticos experimentados en los últimos años, gran parte de las ENM acortan la esperanza de vida, y la muerte puede acontecer incluso en la infancia. El fallo ventilatorio y la cardiopatía (estructural o arritmógena) son las principales causas de muerte del conjunto de las ENM.

Para conocer la mortalidad específica de cada ENM hay que distinguir entre aquellas patologías que tienen un curso inexorable, pero lentamente progresivo, de otras que presentan complicaciones agudas y potencialmente mortales. Dentro del primer grupo el paradigma es la DMD, cuya historia natural es bien conocida. Afortunadamente, su curso se ha modificado en los últimos años gracias a la

instauración de un tratamiento multidisciplinario precoz, que incluye la administración de corticoides y el adecuado manejo respiratorio, cardíaco, nutricional y ortopédico. En series históricas los pacientes fallecían poco después de la adolescencia, pero con la introducción de la ventilación no invasiva y la sistematización de la cirugía de escoliosis la supervivencia se ha prolongado hasta la tercera (y excepcionalmente hasta la cuarta) década de la vida (36). Esto implica que la DMD ha dejado de ser una enfermedad de ámbito exclusivamente pediátrico y que muchos pacientes tendrán que pasar a una Unidad neuromuscular de adultos.

Frente a estas ENM más "crónicas", se encuentra un segundo grupo de enfermedades de curso rápidamente progresivo o susceptible de sufrir reagudizaciones. En ellas existe la posibilidad de una descompensación ventilatoria brusca que, en caso de no intervenir con celeridad, conduzca a un desenlace fatal. Es el caso de la MG y el SGB. En la MG la situación más grave es la crisis miasténica, que afecta al 15-10% de los pacientes, sobre todo en los primeros 2 años del diagnóstico. Consiste en un fallo respiratorio agudo que requiere ventilación asistida. Hace 50 años la mortalidad asociada a la crisis miasténica podía superar el 30% (37). Hoy día esta proporción se ha reducido de forma drástica gracias a la introducción de inmunomoduladores para el manejo crónico de la enfermedad y a la asistencia especializada intensiva en las complicaciones agudas. Esto ha resultado en un aumento de las cifras de prevalencia. Aún así, es una patología de riesgo. En el metanálisis publicado en 2010 sobre la epidemiología de la MG, se revisaron 7 estudios que aportaban tasas de mortalidad, obteniendo unas cifras de 0.06 a 0.89 por millón de habitantes y año (38). En Estados Unidos Alsheklee A et al. realizaron un estudio retrospectivo para calcular la mortalidad exclusivamente hospitalaria de pacientes con MG (años 2000-2005). Se incluyeron 5.502 pacientes ingresados en diversos centros, de los cuales el 2.2% falleció en el hospital; esta proporción que ascendía al 4.47% en el contexto de una crisis miasténica. Los factores predictivos de muerte fueron la edad avanzada y el fallo respiratorio (39). Respecto al SGB, la mortalidad se ha estimado habitualmente entre el 1 y el 5% de los pacientes, por complicaciones respiratorias y cardiovasculares. El mismo grupo de Alshklee publicó un trabajo sobre la mortalidad intrahospitalaria asociada al SGB, con una metodología similar al estudio de MG (años 2000-2004). Se revisaron 4.954 pacientes, de los cuales el 2.58% falleció en el hospital,

sin producirse cambios significativos a lo largo de los años. El principal factor predictivo de muerte fue la intubación orotraqueal (40).

En España es posible acceder a los datos del Instituto Nacional de Estadística para obtener la tasa de mortalidad de las distintas enfermedades y conocer sus causas. Pero para ello es preciso que en el certificado de defunción se especifique el diagnóstico de la enfermedad (en este caso de la ENM) según la codificación CIE-10, y esta circunstancia no siempre se cumple. En el listado de defunciones por causa de muerte de 2012, figuran cifras absolutas de fallecimientos de las siguientes enfermedades (sin cálculo de tasas): "trastornos miotónicos" 134, "distrofias musculares" 101, "miastenia gravis" 91, "síndrome de Guillain-Barré" 45 y "neuropatía hereditaria motora y sensorial " 6 (41).

DISCAPACIDAD Y DEPENDENCIA

En los últimos años la discapacidad y la dependencia son dos conceptos que han adquirido una gran relevancia política y sociosanitaria. La discapacidad es una limitación funcional para las actividades de la vida diaria debida a una deficiencia, y su consecuencia es la dependencia. Una persona es dependiente cuando no puede realizar sin ayuda alguna de las actividades cotidianas. En España el Instituto Nacional de Estadística ha realizado tres grandes encuestas sobre discapacidad y dependencia (1986, 1999 y 2008). El espíritu de cada una de ellas ha evolucionado con el tiempo; desde un primer modelo centrado en las causas de la discapacidad, hasta la última encuesta, focalizada en sus consecuencias. Así, el modelo actual es biopsicosocial y está impregnado del espíritu de la Clasificación Internacional del Funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud (CIF), de tal forma que en la discapacidad interaccionan la condición de la salud y los factores contextuales (ambientales y personales) (42).

En la patología neuromuscular se consideran deficiencias la debilidad progresiva, las contracturas articulares, la escoliosis, la alteración de la función cardio-respiratoria, el dolor y la afectación cognitiva. Ello provoca discapacidad en forma de disminución de la movilidad, dificultad para la realización de las actividades de la vida diaria, aumento de la fatiga, problemas cognitivos/del aprendizaje y mala adaptación

psicosocial. Las consecuencias de esta discapacidad son menores oportunidades educativas y laborales, mayor dependencia y menor calidad de vida (43).

En la Encuesta Nacional sobre Discapacidad y Dependencia de 2008 dos grupos de ENM figuran entre las principales causas de discapacidad: la distrofia muscular y la ELA. Son las únicas categorías diagnósticas referentes a ENM, mientras que la encuesta sí identifica otros trastornos neurológicos más reconocidos y homogéneos: Parkinson, accidentes cerebrovasculares, demencia tipo Alzheimer y otras demencias, esclerosis múltiple, daño cerebral adquirido, lesión medular, autismo, síndrome de Down y parálisis cerebral (20).

La dependencia implica la necesidad de asistencia o cuidados por parte de un tercero, por lo que la figura del cuidador es trascendental. El asistente personal “es la persona que presta un servicio realizando o colaborando en tareas de la vida cotidiana de una persona en situación de dependencia, de cara a fomentar su vida independiente, promoviendo y potenciando su autonomía personal en el acceso a la educación, al trabajo y al ejercicio de las actividades básicas de la vida diaria. Es, por tanto, la persona que realiza o ayuda a realizar las tareas de la vida diaria a otra persona que por su situación no puede realizarlas por sí misma” (44). El cuidador suele ser un miembro de la familia, habitualmente la pareja o los padres, o en menor medida, un amigo (son los denominados cuidadores informales, frente a los profesionales). El cuidador primario es fundamental, pues ejerce diferentes funciones indispensables: es el informador clave, quien supervisa, provee los cuidados básicos del paciente y administra los tratamientos prescritos, y quien participa activamente en la toma de decisiones. La atención hacia el enfermo debe ser diaria y continuada. Si la enfermedad debuta en la infancia o la adolescencia la carga familiar y social es prácticamente de por vida. De ahí la relevancia del rol del cuidador y la necesidad de vigilar su sobrecarga. Esta figura no ha sido oficialmente reconocida en nuestro país hasta la entrada en vigor en enero del 2007 de La Ley 39/2006 de Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las personas en situación de Dependencia.

En la evaluación del funcionamiento del enfermo neuromuscular cada vez cobra más importancia su percepción de calidad de vida. Se han realizado trabajos interesantes en Estados Unidos y diversos países europeos. El concepto de calidad de vida es amplio y abarca la salud física y mental, el nivel de independencia, las

relaciones sociales y la interacción con el entorno (45). Está determinada por factores relacionados con la salud (físicos, funcionales, emocionales y de bienestar) y otros no relacionados (trabajo, familia, amigos, espiritualidad y circunstancias vitales diversas). Podría definirse como el grado satisfacción del paciente respecto a lo que percibe como posible o ideal. Es la diferencia entre las expectativas y la realidad, y proporciona información directa de la vivencia del individuo frente a su enfermedad. En ocasiones, el médico puede infraestimar la calidad de vida de estos pacientes (43), pero es necesario ver más allá de la gravedad motora de la enfermedad y considerar aspectos psicosociales que influyen de forma decisiva en el bienestar del afectado. De esta forma se puede intentar una intervención que ayude a mantener la percepción de calidad de vida, aunque la enfermedad siga progresando.

Discapacidad y dependencia en la ELA

La ELA, una enfermedad debilitante que lleva a una paralización progresiva del paciente hasta su parálisis completa, es sin duda un modelo de enfermedad que conlleva una gran carga de discapacidad y dependencia. A lo largo de la enfermedad, en un corto plazo de tiempo, los pacientes pasan de una situación de normalidad a una de dependencia completa. La evolución incide tanto en la capacidad funcional de la persona, que el principal método para medir la evolución de la enfermedad y controlar la posible eficacia en ensayos terapéuticos en la actualidad es una escala de incapacidad (la ALSFRS-R), en la que se gradúa la progresión del paciente según las limitaciones que presenta en 4 grupos de funciones (bulbares, movimientos finos, movimientos groseros y respiración). Desde el inicio de la enfermedad, los pacientes ya presentan cierto grado de incapacidad, que se incrementa progresivamente a lo largo de la evolución.

Discapacidad y dependencia en las ENM

Las limitaciones funcionales motoras en las ENM son las más graves y evidentes. En el ámbito médico existen escalas que permiten evaluar la progresión de la enfermedad y resultan útiles en ensayos clínicos y para valorar el resultado de una intervención terapéutica. Hay escalas, en su mayoría anglosajonas, aplicables a las ENM en general, como Motor Function Measure, Neuromuscular Score, la escala de

Brooke y Vignos e incluso una selección de items de la CIF, mientras que otras son específicas para una determinada patología, como North Star (para DMD) o Hammersmith Motor Ability Store (para atrofia muscular espinal) (46, 47). La pérdida progresiva de la fuerza va restando independencia al paciente, que pasa por diferentes etapas evolutivas: fase de deambulaci3n, fases de marcha asistida (mediante ortesis), fase de silla de ruedas y fase de supervivencia prolongada, en la que el paciente muestra una gran debilidad, precisa de asistencia ventilatoria y puede necesitar una gastrostomía para la alimentaci3n (48). Pero existen otras deficiencias no motoras que merman significativamente la funcionalidad, como el dolor o la afectaci3n cognitiva. El dolor cr3nico constituye una parte importante de la "carga de enfermedad" en las ENM (49, 50). La presencia de dolor neuropático est3 bien documentada en las neuropatías, pero gran n3mero de ENM asocia dolor de diversa naturaleza. En uno de los mayores estudios publicados hasta la actualidad, Guy-Coichard et al, valoraron la presencia de dolor cr3nico en pacientes con diversas ENM (DMD, DM, DFSH, miopatías metab3licas y MG) a trav3s de un cuestionario con escalas específcas (51). Contestaron 511 pacientes, de los cuales 331 (67.3%) habían sufrido dolor en los 3 meses previos. La intensidad del dolor variaba seg3n las enfermedades, pero era máximo en las miopatías metab3licas y en la MG. La afectaci3n cognitiva est3 presente en determinadas ENM como la DMD, la DM y distrofias musculares congénitas que asocian malformaciones cerebrales. La discapacidad que genera es com3n a otras enfermedades neurol3gicas con afectaci3n intelectual, pero esta comorbilidad altera aún más la funcionalidad de los enfermos neuromusculares e incrementa su situaci3n de dependencia.

Para medir la calidad de vida se han desarrollado escalas en adultos y en poblaci3n infantil: SF36, Individualized Quality of Life Questionnaire o Pediatric Quality of Life Inventory -PedsQL (52). Gracias a estos cuestionarios se ha evidenciado que la calidad de vida de los pacientes con ENM es significativamente menor a la del resto de la poblaci3n general (52-54). Est3 condicionada por la gravedad de la discapacidad, pero hay que considerar otros factores psicosociales. Uzark et al (55), realizaron un estudio sobre calidad de vida en DMD con pacientes de 6 a 18 años. Utilizaron el cuestionario PedsQL en 203 familias (200 padres y 117 chicos) y controles sanos. Más de la mitad de los pacientes requerían asistencia para la deambulaci3n (básicamente

silla de ruedas). La calidad de vida fue significativamente inferior en pacientes que en controles. Sin embargo, los adolescentes con DMD mostraban mejores puntuaciones en el dominio psicosocial que los pacientes más jóvenes. Esto sugiere mayores recursos adaptativos a su situación, a pesar de tener mayores limitaciones físicas.

GASTO SOCIOSANITARIO

La discapacidad y la dependencia asociadas a la patología neuromuscular tienen una implicaciones en el gasto sociosanitario evidentes. La ELA y la mayoría de las ENM son enfermedades crónicas y debilitantes, con una carga económica muy alta tanto para el Estado como para las familias. Los pacientes están sometidos a revisiones médicas y sesiones de fisioterapia periódicas, así como a eventuales ingresos hospitalarios ante reagudizaciones o procesos intercurrentes. Habitualmente precisan ayudas técnicas y ortopédicas, que en ocasiones no están incluidas en el catálogo de material ortoprotésico financiado por la Seguridad Social. La asistencia de un cuidador para la realización de las actividades de la vida diaria suele ser la norma, y es frecuente la necesidad de adaptar la vivienda o el medio de transporte. Hay que considerar también los cambios en la vida laboral del enfermo y del cuidador, con la reducción de ingresos correspondiente. Las principales ayudas económicas de que pueden disponer las personas con discapacidad o sus familias son: prestaciones de seguridad social (pensión de invalidez, prestación por hijo a cargo y subsidios), prestaciones de asistencia social (prestaciones económicas de dependencia, ayudas individuales para cuidados, rehabilitación y tecnologías de apoyo, subvenciones y conciertos de servicios a ONG) y beneficios fiscales (IRPF, Impuesto sobre Sucesiones y Donaciones, IVA, Impuesto sobre vehículos de tracción mecánica, etc.).

Es imprescindible documentar los gastos que genera una determinada patología para organizar su asistencia y manejo de forma correcta. En trastornos sin tratamiento curativo los estudios de "coste de enfermedad" ofrecen una valiosa información para priorizar aquellas líneas de investigación terapéutica que proporcionen el mayor coste-efectividad. Para calcular los costes globales hay que considerar los costes directos y los indirectos. Los costes directos incluyen la asistencia médica, el cuidado ambulatorio del paciente y los tratamientos, mientras que los

indirectos engloban la disminución de la productividad laboral del paciente o de los cuidadores, bien por absentismo o por mortalidad prematura. Además, existen costes intangibles que hacen referencia al grado de sufrimiento del paciente por la disminución de su calidad de vida.

Gasto sociosanitario de la ELA

En España no existen estudios que midan el impacto económico de la ELA, pero recientemente se han publicado varios trabajos en otros países sobre este tema. Así, en un estudio irlandés se calculó que el coste mensual de la enfermedad, desde el momento del diagnóstico a la muerte, era de 1.795,21 euros, de los que el 21% se debían a costes asociados al funcionamiento de las unidades multidisciplinarias, el 72% a los gastos de los cuidados necesarios basados en la comunidad, y el 7% a los gastos derivados de la adquisición de distintas ayudas técnicas y aparataje (56). Estos costes se incrementaban en los pacientes con una evolución rápida de la enfermedad o en aquéllos en los que se realizó gastrostomía o ventilación mecánica no invasiva. A estos gastos hay que añadir los derivados de otros cuidados informales y los derivados de la pérdida de productividad, que no fueron objeto del estudio.

Un trabajo canadiense cuantificó los gastos directos de pacientes con ELA y sus familias en 32.337 dólares anuales, de los que 19.574 eran pagados por los propios pacientes o sus familias. Los gastos más importantes eran debidos a adecuación del domicilio, ayudas para la movilidad, gastos médicos y de cuidadores privados. También calcularon los costes indirectos por pérdida de ingresos en 56.821 dólares anuales (57). Otro trabajo similar en Estados Unidos encontró que el coste total por paciente a lo largo de la enfermedad era de 1,433.992 dólares (85% costeados por las aseguradoras, 9% por la familia y 6% por asociaciones). Los gastos más importantes eran los derivados de cuidadores a domicilio (669.150 dólares), ventilación (212.430 dólares) y cuidados hospitalarios (114.558 dólares) (58). Resulta muy interesante un trabajo holandés en el que se compararon los costes mensuales de un grupo de pacientes atendidos en unidades multidisciplinarias específicas frente a otro atendido por los recursos generales. Los resultados mostraron que tan sólo existe una pequeña diferencia entre ambos (1.336 euros en unidades multidisciplinarias frente a 1.271 con cuidados con recursos generales) (59).

Finalmente, en un trabajo reciente realizado en Estados Unidos, Larkindale et al, calcularon los gastos de la ELA en 63.693 dólares anuales, y los compararon con los gastos en pacientes con DMD y DM (50.952 y 32.236 dólares respectivamente). Según este estudio los costes anuales en Estados Unidos de la ELA ascienden a 1,023 millones de dólares (60)

Hay que considerar la influencia que esta carga financiera (y la posibilidad de afrontarla) tiene en la toma de decisiones en el cuidado de los pacientes.

Gasto sociosanitario de las ENM

Los estudios del impacto socio-económico de las ENM son escasos, y se centran en las enfermedades más discapacitantes, como las distrofias musculares y, concretamente, la DMD. Ouyang et al, estudiaron en Estados Unidos los costes generados en 2004 por pacientes jóvenes diagnosticados de una distrofia muscular, sin especificar el subtipo (61). Se estudiaron sólo menores de 30 años con aseguradora privada, y los gastos médicos fueron de 20.467 dólares por paciente y año. Si sólo se consideraba la franja de edad entre 15 y 19 años, la cifra ascendía a 34.161 dólares, probablemente porque en ese grupo etario habría una proporción importante de pacientes con DMD evolucionada y mayores requerimientos asistenciales. En el trabajo ya comentado de Larkindale et al, el coste total por año (calculado en 2010) de un paciente con DMD fue 50.952 dólares y para un paciente con DM de 32.236 dólares. (60). El estudio de costes médicos directos se realizó a partir de los datos de Medicare y de aseguradoras privadas, obteniendo unos gastos anuales por paciente de 22.533 dólares para la DMD y 17.451 dólares para la DM. Estos resultados son similares a los encontrados por Ouyang et al. La mitad de esta cantidad correspondía a gastos extrahospitalarios: visitas médicas, fisioterapia y terapia ocupacional. Para calcular los gastos no-médicos (adaptación de vivienda o vehículo y cuidados especializados) y la repercusión económica familiar se envió un cuestionario para cumplimentar en el domicilio. Los gastos anuales no-médicos por paciente fueron de 12.939 dólares para la DMD y 5.157 dólares para la DM. Se estimaron los ingresos perdidos por las familias en función del número de horas de asistencia que precisaba el paciente; entre 1 y 7 horas de asistencia las pérdidas eran de 4.172 dólares anuales, que podían ascender a 12.600 dólares si la asistencia oscilaba entre las 16 y 24 horas. En la DM gran parte de

los costes derivaban de la discapacidad cognitiva asociada a la enfermedad, más que por los problemas físicos

En un estudio más reciente Landefeldt et al, abordaron también los gastos asociados a la DMD, esta vez en 4 países diferentes: Alemania, Italia, Reino Unido y Estados Unidos. (62). La información se obtuvo a partir de un cuestionario que contestaron 770 pacientes/cuidadores. Los gastos directos por enfermedad y paciente en 2012 se estimaron entre 23.920 y 54.270 dólares. Los gastos indirectos por pérdida de productividad laboral, del paciente o del cuidador, oscilaron entre 18.220 y 21.550 dólares. Por último, los costes intangibles, entendidos como calidad de vida, se calcularon en 37.980-46.080 dólares. En resumen, la carga económica total de una paciente con DMD se estimó en 58.440-71.900 dólares. La cifra más baja correspondía a Italia, probablemente por una organización sanitaria diferente a la de los otros tres países.

Otras ENM también han despertado interés desde el punto de vista del impacto económico. Schepelmann et al, estudiaron la MG y de la distrofia DFSH en Alemania mediante un cuestionario al que respondieron 41 pacientes con MG y 20 con DFSH (63). En 2009 los costes totales por paciente se calcularon en 26.240 euros para la DFSH y 14.950 euros para la MG. La mayor parte se debían a los gastos del seguro médico y a la pérdida de la productividad laboral. Los costes aumentaban en relación a la gravedad de la enfermedad y a la necesidad de asistencia personal.

En España disponemos de muy poca información sobre el impacto económico de las enfermedades neuromusculares. En 2012 se publicó un estudio financiado conjuntamente por el IMSERSO y el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad sobre los costes económicos y la calidad de vida de pacientes con enfermedades raras (64). Entre ellas se encontraba la DMD. Se utilizó la metodología de coste por enfermedad para el año 2011. La información se recogió a partir de un cuestionario en el que participaron 57 pacientes. La edad media era de 13.14 años (rango 3-15 años) y el 87.7% precisaba de un cuidador. Los costes medios ascendieron a 94.171 euros, distribuidos de la siguiente manera: costes directos sanitarios 13.828 euros, costes directos no sanitarios 79.312 euros y costes indirectos 1.031 euros. Los gastos en su mayor parte eran debidos a cuidados "informales" o no profesionales (familiares y amigos) (79.243 euros), asistencia médica ambulatoria (4.211 euros) y material

sociosanitario (3.496 euros). Los gastos anuales son muy superiores a los referidos en los otros 3 estudios previamente comentados. No hay una explicación clara para explicar estos resultados, salvo que la información fue obtenida exclusivamente mediante cuestionarios, no sometidos a corroboración. Las otras enfermedades raras estudiadas en el trabajo español fueron: epidermolisis bullosa, esclerodermia, fibrosis quística, hemofilia, histiocitosis X, enfermedad de Prader-Willi y síndrome de X frágil. La DMD era la enfermedad con mayor discapacidad, medida con la escala de Barthel, y la que mayores costes generaba, llegando a cuadruplicar las cifras de algunas de las otras. Cuanto mayor sea la discapacidad/dependencia los gastos serán mayores y los índices de calidad de vida relacionados con la salud más bajos.

ATENCIÓN NEUROLÓGICA DE LOS PACIENTES CON PATOLOGÍA NEUROMUSCULAR

Desde el punto de vista asistencial, en nuestro país se calcula que la patología neuromuscular supone entre el 2.8 y el 18% de los motivos de consulta en un Servicio de Neurología (65-67). Es una patología compleja tanto desde el punto de vista diagnóstico, por su diversidad etiológica, como terapéutico, pues requiere un abordaje multidisciplinario. Si se trata de enfermedades hereditarias además se exige una identificación precoz para facilitar un consejo genético adecuado. Todo ello requiere una alta especialización, por lo que el manejo de estas enfermedades constituye una subespecialidad dentro la neurología general. La Sociedad Española de Neurología (SEN) cuenta con un Grupo de Estudio específico, y abundan las revistas y congresos científicos monográficos.

En este contexto, la atención médica que proporciona un neurólogo sin experiencia en esta patología puede llevar al enfermo a experimentar situaciones de desinformación, angustia y falta de confianza en los servicios sanitarios, que no dan respuesta a qué es lo que le pasa. Esto conduce, en ocasiones, a un auténtico peregrinaje médico buscando segundas opiniones, circunstancia no exenta de un número importante de trámites burocráticos y administrativos. En dos estudios, ENSERio y EurodisCare-3, realizados en pacientes con enfermedades raras en general, y no particularmente con patología neuromuscular, ha quedado reflejado este desencuentro entre las expectativas asistenciales de los pacientes y la situación sanitaria real. El Estudio ENSERio se elaboró en 2009, gracias a la colaboración entre la

Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) y la Obra Social Caja de Madrid (68). Abordaba la situación sociosanitaria de las personas con enfermedades raras en España. En él participaron a través de una encuesta 715 pacientes con diversas enfermedades raras y diferentes grados de discapacidad. Aunque no llegaba a 30 (menos del 4%) el número de enfermos neuromusculares (9 distrofias musculares y 17 miopatías mitocondriales), una de las principales conclusiones recogidas fue la preocupación de los afectados y sus familias por las demoras diagnósticas, lo que influía negativamente en su calidad de vida. El segundo estudio fue impulsado en 2008 por EURORDIS, Organización Europea de Enfermedades Raras (69). En EurodisCare-3 se evaluaban las experiencias de los pacientes con enfermedades raras en el acceso a los servicios de salud en 13 países de la Unión Europea. Los resultados merecen una reflexión, puesto que España fue el país con menor grado de satisfacción (casi un 20% de personas insatisfechas con la atención sanitaria). En el trabajo se señalaba que la causa principal que dificultaba la accesibilidad a los servicios médicos relacionados con la enfermedad era la falta de centros de referencia en el entorno más cercano.

Las unidades clínicas dedicadas al manejo de la ELA/ENM están compuestas por un equipo experto de neurólogos que coordina al resto de especialidades que participan en el seguimiento/tratamiento del paciente neuromuscular: neumología, cardiología, rehabilitación, traumatología, nutrición, genética, fisioterapia, servicios sociales, psiquiatría etc. Habitualmente compaginan la labor asistencial con la docencia y la investigación.

Asistencia neurológica de los enfermos con ELA

En España el proceso diagnóstico de la ELA es comparable al de otros países occidentales del entorno, con un retraso hasta el diagnóstico similar. La sanidad pública dispone de medios para la atención de estos pacientes con la puesta en marcha durante los últimos años de Unidades Multidisciplinares para el manejo de pacientes con ELA en la mayoría de las autonomías. En estas unidades también se genera investigación y se realizan ensayos clínicos internacionales.

Asistencia neurológica de los enfermos con ENM

En España estos pacientes son atendidos dentro de una consulta de neurología general en la mayoría de los centros, o bien en una consulta especializada en ENM,

que funciona como una Unidad; a ella llegan los enfermos derivados desde otras consultas neurológicas o, con menor frecuencia, desde atención primaria.

Lo deseable es que sean estas consultas especializadas las encargadas del seguimiento de los pacientes, pero la situación real española muestra importantes carencias. Las diferencias geográficas son notables y hay pacientes que deben desplazarse de su Comunidad Autónoma a otra para poder ser atendidos en una Unidad experta en ENM. Tampoco están desarrolladas las consultas de transición para el paso del paciente del ámbito pediátrico a las consultas de adulto. Para ayudar a los enfermos, a sus familias y a los profesionales a situar dónde se encuentran los centros especializados en el diagnóstico y tratamiento de esta patología, la ASEM, en colaboración del Real Patronato de Discapacidad, elaboró en 2012 el primer Mapa de Recursos Sanitarios para la Atención de las Enfermedades Neuromusculares. (70). En él se detalla por Comunidades quiénes forman el equipo profesional, cuáles son los servicios asistenciales implicados, qué tipo de población es atendida (pediátrica y/o adulta), y si hay participación en líneas de investigación o redes colaborativas.

Desde el Grupo de Estudio de Enfermedades Neuromusculares de las SEN se recomienda que exista una Unidad especializada por cada millón de habitantes y que todos los hospitales de referencia dispongan de una (71). Se espera que los servicios especializados en la atención integral de esta patología, que ya existen en varias Comunidades Autónomas, lleguen a ser oficialmente reconocidos por el Comité de Designación de Centros, Servicios y Unidades de Referencia (CSUR) del Sistema Nacional de Salud (SNS). De momento, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) aprobó en 2009 la Estrategia en Enfermedades Raras, enmarcada en el Plan de Calidad del SNS (72). El documento fue elaborado por un Comité Técnico, en el que participaron representantes de Sociedades Científicas y de Asociaciones de Pacientes, y un Comité Institucional compuesto por las Consejerías de Salud o Sanidad de las Comunidades Autónomas. Su objetivo es mejorar la atención a los pacientes con enfermedades raras y a sus familias, para lo que se impone un enfoque global, con una buena coordinación de las actuaciones a nivel nacional, regional y focal. El Plan se compone de varias líneas estratégicas que incluyen: prevención y detección precoz, atención sanitaria, impulso a la investigación, terapia formación, e información a los profesionales, pacientes y sus familias. Recoge también el procedimiento para designar

los CSUR. Desafortunadamente, en el informe de evaluación y seguimiento del Plan, realizado a los 2 años de su redacción, se concluye que los objetivos establecidos respecto a la atención sanitaria y sociosanitaria sólo se han iniciado o están parcialmente conseguidos, y algunos de ellos deben reformularse por falta de consecución (73). No obstante, el interés institucional en apoyar esta patología es patente y el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad declaró el año 2013 como Año Nacional de las Enfermedades Raras.

ASOCIACIONISMO

Las asociaciones juegan un papel muy importante en la orientación y apoyo a los pacientes y en el fomento de la investigación con fines terapéuticos. En España el movimiento asociativo está consolidado.

Asociaciones de ELA

En 1990 se funda la primera asociación a nivel nacional de ELA (Asociación de enfermos de ELA, ADELA). Posteriormente se han desarrollado asociaciones de ELA, y/o delegaciones de la asociación nacional, en las distintas comunidades autónomas. Además se han creado diversas fundaciones para la promoción de la investigación en ELA, como FUNDELA, la Fundación Diógenes, la Fundación Miquel Valls y la Plataforma afectos de ELA.

Asociaciones de ENM

La Federación ASEM cuenta con más de 8.000 socios y lleva más de 3 décadas dando a conocer las ENM. Ha publicado una "Guía de las enfermedades neuromusculares. Información y apoyo a los familiares" (48). Otras asociaciones igualmente relevantes son la Fundación Isabel Gemio, para la investigación en las distrofias musculares y otras enfermedades raras, Duchenne Parent Project España, centrado en DMD y BMD, Asociación miastenia de España-AMES o FEDER en el campo de las enfermedades raras.

Las nuevas tecnologías han permitido el desarrollo de portales de internet, que facilitan y agilizan el intercambio de información. Junto a Orphanet, orientado a las enfermedades raras, hay que destacar TREAT-NMD Neuromuscular Network, iniciativa

Europea que aún recursos para pacientes y profesionales. En ella se pueden encontrar guías clínicas de manejo para determinadas ENM (algunas de ellas en español), información sobre registros de pacientes o una actualización sobre los proyectos de investigación y ensayos clínicos en marcha.

Tabla 1. Principales enfermedades neuromusculares en función de su localización

	Hereditarias	Adquiridas
Enfermedades de motoneurona	-Atrofia muscular espinal -Paraparesia espástica familiar	-Esclerosis lateral amiotrófica
Enfermedades de nervio periférico	-Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth -Neuropatía con susceptibilidad a las parálisis por presión -Neuropatías hereditarias sensitivas y autonómicas -Neuropatías hereditarias motoras distales	-Síndrome de Guillain-Barré -Polirradiculoneuropatía crónica inflamatoria desmielinizante -Neuropatías metabólicas -Neuropatías tóxicas/por fármacos -Neuropatías carenciales -Neuropatías paraneoplásicas
Enfermedades de la unión neuromuscular	-Síndromes miasteniformes congénitos	-Miastenia gravis -Síndrome de Eaton-Lambert -Botulismo
Enfermedades musculares	-Distrofias musculares -Distrofia miotónica -Distrofia facio-escápulo humeral -Distrofinopatías (DMD, DMB) -Distrofias de cinturas -Distrofias musculares congénitas -Miopatías congénitas -Miopatías distales -Miopatías mitocondriales -Miopatías metabólicas -Miotonías congénitas	-Miopatías inflamatorias -Miositis víricas -Miopatías tóxicas/por fármacos -Miopatías secundarias a trastornos endocrinológicos

DMD: distrofia muscular de Duchenne; DMB: distrofia muscular de Becker

Tabla 2. Estimación de la prevalencia de las ENM (Orphanet Report Series, mayo 2014)

Enfermedad	Prevalencia por 100.000 habitantes
Polirradiculoneuropatía inflamatoria aguda desmielinizante	3.1
Polineuropatía inflamatoria crónica desmielinizante	3.7
Miastenia gravis	20
Síndrome de Eaton-Lambert	1
Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth	22
Enfermedad de Steinert	4.5
Distrofia facio-escápulo-humeral	4
Distrofia muscular de Duchenne	5
Calpaínopatía	1
Disferlinopatía	0.13
Laminopatía	0.2
Sarcoglicanopatía	0.6
Miopatía de Bethlem	0.77
Miopatía de Miyoshi	0.26
Miopatías congénitas	3.8
Síndromes miasteniformes congénitos	0.3
Distrofia muscular congénita	5
Enfermedad de Wernig-Hoffmann	1.25
Atrofia muscular espinal tipo 2	1.42
Miotonía congénita	5
Enfermedad de Pompe	0.8

CONCLUSIONES

-Se calcula que en España la patología neuromuscular supone entre el 2.8 y el 18% de los motivos de consulta en un Servicio de Neurología.

-En la Encuesta Nacional sobre Discapacidad y Dependencia de 2008 dos grupos dentro de esta patología figuran entre las principales causas de discapacidad en la población general: la ELA y la distrofia muscular.

-La ELA es la enfermedad de neurona motora más frecuente del adulto. Tiene un curso progresivo e inexorable que lleva a la muerte, típicamente, en menos de 5 años desde el inicio. En nuestro país la incidencia y prevalencia de la ELA es 1.4 y 5.4 por 100.000 habitantes respectivamente. Se estiman 3 casos nuevos de ELA al día y se calcula que en España hay en este momento más de 3.000 enfermos.

-Frente a la relativa homogeneidad de la ELA, el resto de las ENM constituyen un grupo muy amplio y heterogéneo, lo que dificulta su abordaje global. Muchas de estas enfermedades son infrecuentes y se engloban en el conjunto de las enfermedades raras, hecho que difumina las particularidades de la patología neuromuscular.

-En España se desconoce el número total de pacientes con ENM por falta de datos. La Federación ASEM estima que la cifra podría alcanzar los 60.000 enfermos. La creación en 2010 de un registro activo de pacientes debe contribuir a mejorar esta situación. En la actualidad la Base de Datos de Patología Neuromuscular ha logrado registrar a más de 5.000 pacientes afectados de diferentes enfermedades, y ha posibilitado la realización de trabajos multicéntricos y coordinados en las patologías más prevalentes.

-Existen muy pocos estudios epidemiológicos españoles centrados en ENM concretas. En el SGB y la MG se encuentra una incidencia similar a otros países, con 1.26 casos por 100.000 y 21.27 casos por millón de habitantes respectivamente. Por el contrario, la prevalencia de DM en Guipúzcoa es de las más elevadas a nivel mundial (26.5 casos por 100.000), probablemente por un efecto fundador local.

-La ELA y la mayoría de las ENM son enfermedades crónicas, progresivas y debilitantes, lo que condiciona una importante discapacidad y dependencia. Esto repercute directamente en los costes sanitarios y sociales asociados a la enfermedad. Cuanto mayor sea la discapacidad/dependencia los gastos serán mayores y los índices de calidad de vida relacionados con la salud más bajos. Se ha calculado que el coste de un paciente con ELA o con DMD se acerca a los 60.000 dólares anuales.

-La patología neuromuscular tiene una gran complejidad etiológica, diagnóstica y pronóstica, y requiere un manejo multidisciplinar. Las Unidades especializadas deben ser las encargadas del seguimiento de estos pacientes. En nuestro país, esta forma de organizar la asistencia es ya una realidad en el caso de la ELA. Desgraciadamente no ocurre lo mismo para el resto de ENM. Hay diferencias territoriales notables, por lo que es muy necesario que se reconozcan oficialmente centros de referencia dentro del SNS.

-La actividad de las asociaciones de pacientes con ELA/ENM está plenamente consolidada en nuestro medio. Juegan un papel clave en la orientación, apoyo y mediación de los enfermos y sus familias.

ANEXO. LISTADO DE ASOCIACIONES DE PACIENTES Y PÁGINAS WEB DE INTERÉS

Asociación ADELA: <http://sites.adelaweb.com/web-adela/>

Fundación Fundela: <http://www.fundela.info/>

Fundación Miquel Valls: <http://www.elacat.org/es/>

Fundación Diógenes: <http://www.fundacionela.com/>

Plataforma afectos de ELA: <http://www.plataformaafectadosela.org/>

Asociación española de paraparesia espástica familiar: <http://www.aepef.org/>

Federación ASEM: <http://www.asem-esp.org/>

Fundación Isabel Gemio: <http://www.fundacionisabelgemio.com/>

Duchenne Parent Project España: [https://www.duchenne-spain.org\)](https://www.duchenne-spain.org/)

Asociación miastenia de España-AMES: <http://www.miasteniagravis.es/>

Fundación atrofia muscular espinal, Fundame: <http://www.fundame.net/>

FEDER: <http://www.enfermedades-raras.org/>

Orphanet: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=ES/>

TREAT-NMD Neuromuscular Network: <http://www.treat-nmd.eu/>

BIBLIOGRAFÍA

1. Knight AW, Senior TP. The common problem of rare disease in general practice. *Med J Aus* 2006;185:82-83.
2. Zaldivar T, Gutierrez J, Lara G, Carbonara M, Logroscino G, Hardiman O. Reduced frequency of ALS in an ethnically mixed population. A population-based mortality study. *Neurology* 2009;72:1640–1645.
3. Kazamel M, Cutre G, Claussen G, Alsharabati M, Oh SJ, Lu L, et al. Epidemiological features of amyotrophic lateral sclerosis in a large clinic-based African American population. *Amyotrop Lateral Scler and Frontotemporal Degen* 2013;14: 334–337.
4. Lopez-Vega JM, Calleja J, Combarros O, Polo JM, Berciano J. Motor neuron disease in Cantabria. *Acta Neurol Scand* 1988;77:1-5.
5. Cuadrado-Gamarra JI, Sevillano-García MD, de Pedro-Cuesta J. Motoneuron disease in Spain: differential epidemiological features. *Rev Neurol* 1999;29:887-9.
6. Villagra-Cocco P, Villagra-Cocco A. Prevalence of amyotrophic lateral sclerosis on the island of La Palma, Spain. *Rev Neurol* 1988;26:1077.
7. Pradas JS, Puig T, Rojas-Garcia R, Viguera ML, Gich I, Logroscino G. Amyotrophic lateral sclerosis in Catalonia: A population based study. *Amyotrop Lateral Scler and Frontotemporal Degen* 2013;14:278–283.
8. Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases--a world survey. *Neuromuscul Disord* 1991;1:19-29.
9. Ahlström G, Gunnarsson LG, Leissner P, Sjärdén PO. Epidemiology of neuromuscular diseases, including the postpolio sequelae, in Swedish county. *Neuroepidemiology* 1993;12:262-9.
10. Hughes MI, Hicks EM, Nevin NC, Patterson VH. The prevalence of inherited neuromuscular disease in Northern Ireland. *Neuromuscul Disord* 1996;6:69-73.

11. Merlini L, Stagni SB, Marri E, Granta C. Epidemiology of neuromuscular disorders in the under-20 population in Bologna Province, Italy. *Neuromuscul Disord* 1992;2:197-2000.
12. Darin N, Tulinius M. Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromuscul Disord* 2000;10:1-9.
13. Chung B, Wong V, Ip P. Prevalence of neuromuscular diseases in chinese children: a study in Southern China. *J Child Neurol* 2003;18:217-219.
14. Orphanet.URL;http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf. [01-08-2014].
15. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical and therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2012;11:891-905.
16. Mathieu J, Prévost C. Epidemiological surveillance of myotonic dystrophy type 1: a 25-year population-based study. *Neuromuscul Disord* 2012;22:974-979.
17. Burcet J, Cañellas F, Cavaller G, Vich M. Estudio epidemiológico de la distrofia miotónica en la isla de Mallorca. *Neurología* 1992;7:61-64.
18. López de Munain A, Blanco A, Emparanza JI, Poza JJ, Martí Massó JF, Cobo A, et al. Prevalence of myotonic dystrophy in Guipúzcoa (Basque Country, Spain). *Neurology* 1993;43:1573-6.
19. Mostacciuolo ML, Pastorello E, Vazza G, Mioron M, Angelini C, Tomelleri G, et al. Facioscapulohumeral muscular dystrophy: epidemiological and molecular study in a north-east Italian population sample. *Clin Genet* 2009;75:550-5.
20. Instituto Nacional de Estadística. URL: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t15/p418/a2008/hogares/p01/modulo1/10/&file=01032.px&type=pcaxis&L=0> [01-11-2014].
21. Mah JK, Korngut L, Dykeman J, Day L, Pringsheim T, Jette N. A systematic review and meta-analysis on the epidemiology of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromusc Disord* 2014; 24:482-491.
22. Skre H. Genetic and clinical aspects of Charcot-Marie-Tooth's disease. *Clin Genet* 1974;6:98-118.
23. Combarros O, Calleja J, Polo JM, Berciano J. Prevalence of hereditary motor and sensory neuropathy in Cantabria. *Acta Neurol Scand* 1987;75:9-12.

24. Bort A, Sevilla T, Vílchez JJ, Prieto F, Palau F. Diagnóstico y prevalencia de la duplicación del locus CMT1A en la enfermedad de Charco-Marie-Tooth tipo 1. *Med Clin (Barc)* 1995;104:648-652.
25. Sivera R, Sevilla T, Vílchez JJ, Martínez Rubio D, Chumillas MJ, Vázquez JF, et al. Charcot-Marie-Tooth disease: genetic and clinical spectrum in a Spanish clinical series. *Neurology* 2013;81:1617-1625.
26. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2011;36:123-133.
27. Sedano MJ, Calleja J, Canga E, Berciano J. Guillain-Barré syndrome in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Acta Neurol Scand* 1994;89:287-292.
28. Cuadrado JI, Pedro-Cuesta J, Ara JR, Cemillán CA, Díaz M, Duarte J. Guillain-Barré syndrome in Spain, 1985-1997: epidemiological and public health views. *Eur Neurol* 2001;46:83-91.
29. Cuadrado JI, Pedro-Cuesta J, Ara JR, Cemillán CA, Díaz M, Duarte J. Public health surveillance and incidence of adulthood Guillain-Barré syndrome in Spain, 1998-1999: the view from a sentinel network of neurologists. *Neurol Sci* 2004;25:57-65.
30. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematical review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol* 2010;10:46.
31. Villagra-Cocco A, Villagra-Cocco P. Prevalencia de la miastenia gravis en la isla de La Palma. *Rev Neurol* 1997;25:2968.
32. Aragonès JM, Bolívar I, Bonfill X, Buñill E, Mummany A, Alonso F, et al. Myasthenia gravis: a higher than expected incidence in the elderly. *Neurology* 2003;60:1024-1026.
33. García-Redondo A, Dols-Icardo O, Rojas-García R, Esteban-Pérez J, Cordero-Vázquez P, Muñoz-Blanco JL, et al. Analysis of the C9orf72 gene in patients with amyotrophic lateral sclerosis in Spain and different populations worldwide. *Hum Mutation* 2013;34:79-82.
34. TREAT-NMD Neuromuscular Network. URL: <http://www.treat-nmd.eu/resources/patient-registries/what/> [01-11-2014].

35. Veiga-Cabo J, Almazán-Isla J, Sendra-Gutiérrez JM, de Pedro-Cuesta J. Differential features of motor neuron disease mortality in Spain. *Int J Epidemiol* 1997;26:1024-1032.
36. Eagle M, Bourke J, Bullock R, Gibson M, Mehta J, Giddings D, et al. Managing Duchenne muscular dystrophy--the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Disord*. 2007;17:470-5.
37. Rowland LP, Hoefler PF, Aranow H, Merritt HH. Fatalities in myasthenia gravis: a review of 39 cases with 26 autopsies. *Neurology* 1958;6:310-326.
38. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematical review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol* 2010;10:46.
39. Alsheklee A, Miles JD, Katirji B, Preston DC, Kaminski HJ. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology* 2009;72:1548-1554
40. Alsheklee A, Hussain Z, Sultan B, Katirji B. Guillain-Barré syndrome: incidence and mortality rates in US hospitals. *Neurology* 2009;72:1548-1554.
41. Instituto Nacional de Estadística. URL: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t15/p417/a2012/l0/&file=01000.px&type=pcaxis&L=0> [01-08-2014].
42. Abellán A, Esparza C, Castejón P, Pérez J. Epidemiología de la discapacidad y la dependencia de la vejez en España. *Gac Sanit* 2011;25:5-11.
43. Abresch RT, Seyden NK, Wineinger MA. Quality of life. Issues for persons with neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1998;9:233-48.
44. Ley 39/2006. Ley para la Promoción de la Autonomía Personal y Atención a las Personas en Situación de Dependencia: (<https://www.boe.es/buscar/pdf/2006/BOE-A-2006-21990-consolidado.pdf>). Agosto 2014.
45. World Health Organization. The World Health Organization Quality of Life Assessment. Field trial version for adult. Administration manual. Geneva: World Health Organization; 1995.
46. Bos I, Stallinga HA, Middel B, Kuks JB, Wynia K. Validation of the ICF core set for neuromuscular diseases. *Eur J Phys Rehabil Med* 2013;49:179-87.

47. Vuillerot C, Meilleur KG, Jain M, Waite M, Wu T, Linton M. English cross-cultural translation and validation of the neuromuscular score: a system for motor function classification in patients with neuromuscular diseases. *Arch Phys Med Rehabil* 2014 May 24. pii: S0003-9993(14)00368-2. doi: 10.1016/j.apmr.2014.05.003. [Epub ahead of print].
48. Guía de las enfermedades neuromusculares. Información y apoyo a los familiares. Fundación Solidaridad Carrefour. ASEM. Jaén: Formación Alcalá, 2008. ISBN: 978-84-96804-93-7.
49. Carter GT, Miró J, Ted Abresch R, El-Abassi R, Jensen MP. Disease burden in neuromuscular disease: the role of chronic pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2012;23:719-29.
50. Smith AE, McMullen K, Jensen MP, Carter GT, Molton IR. Symptom burden in persons with myotonic and facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* 2014;93:387-95.
51. Guy-Coichard C, Nguyen DT, Delorme T, Bourerau F. Pain in hereditary disorders and myasthenia gravis: a national survey of frequency, characteristics and impact. *L Pain Symptom Manage* 2008; 35:756-66.
52. Burns TM, Graham CD, Rose MR, Simmons Z. Quality of life and measures of quality of life in patients with neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 2012;46:9-25.
53. Winter Y, Schepleman K, Spottke AE, Claus D, Grothe C, Schröder R, et al. Health-related quality of life in ALS, myasthenia gravis and facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Neurol* 2010;257:1473-1481.
54. Landfeldt E, Lingren P, Bell CF, Schmitt C, Guglieri M, Straub V, et al. The burden of Duchenne muscular dystrophy. An international cross-sectional study. *Neurology* 2014;83:1-8.
55. Uzark K, King E, Cripe L, Spicer R, Sage J, Kinnett K, et al. Health-related quality of life in children and adolescents with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatrics* 2012;130:e1559-66.
56. Connolly S, Heslin C, Mays I, Corr B, Normann C and Hardiman O. Health and social care costs of managing amyotrophic lateral sclerosis (ALS): An Irish perspective. *Amyotrop Lateral Scler and Frontotemporal Degen.* 2014; 2014 Oct 6:1-5. [Epub ahead of print].

57. Gladman M, Dharamshi C, Zinman L. Economic burden of amyotrophic lateral sclerosis: a Canadian study of out-of-pocket expenses. *Amyotroph Lateral Scler and Frontotemporal Degen* 2014;15:426-32.
58. Obermann M, Lyon M. Financial cost of amyotrophic lateral sclerosis: A case study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2014 Sep 23:1-4. [Epub ahead of print].
59. Van der Steen I, Van den Berg JP, Buskens E, Lindeman E & Van den Berg LH. The costs of amyotrophic lateral sclerosis, according to type of care. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2009;10:27-34.
60. Larkindale J, Yang W, Hogan PF, Simon CJ, Zhang Y, Jain A, et al. Cost of illness for neuromuscular diseases in the United States. *Muscle Nerve* 2014; 49:431-438.
61. Ouyang L, Grosse SD, Kenneson A. Health care utilization and expenditures for children and young adults with muscular dystrophy in a privately insured population. *J Child Neurol* 2008;23:883-888.
62. Landfeldt E, Lingren P, Bell CF, Schmitt C, Guglieri M, Straub V, et al. The burden of Duchenne muscular dystrophy. An international cross-sectional study. *Neurology* 2014;83:1-8.
63. Schepelmann K, Winter Y, Spottke A, Claus D, Grothe C, Schöder R, et al. Socioeconomic burden of amyotrophic lateral sclerosis, myasthenia gravis and facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Neurol* 2010;257:15-23.
64. López Bastida J, Linertová R, Serrano Agular P, Hens Pérez M, Posada de la Paz M, Oliva Moreno J. Los costes socioeconómicos y la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con enfermedades raras en España, Serie: Proyecto de IMSERSO, nº 167/10, Sevilla, Federación Española de Enfermedades Raras, 2012, págs. 114. Signatura: Archivo. Loc.: DFB / 2012. Ref. 202322.
65. Baquero M, Domínguez FJ, Vílchez JJ, Sevilla T, Casanova B. La asistencia médica en Neurología: perspectiva actual desde los datos iniciales de una consulta extrahospitalaria. *Rev Neurol* 1994; 22:427-31.
66. Martínez-Salio A, Oliet C, Porta-Etessam J, Bermejo-Pareja F. Análisis de la demanda asistencial de la población inmigrante en una consulta de Neurología extrahospitalaria. *Neurología* 2003;18:425-430.

67. Matías-Guiu JA, García-Azorín D, García Ramos R, Basoco E, Elvira C, Matías Guiu J. Estudio de la asistencia neurológica ambulatoria en la Comunidad de Madrid: impacto del modelo de libre elección de hospital. *Neurología* 2014 May 20. pii: S0213-4853(14)00092-9. doi: 10.1016/j.nrl.2014.04.005. [Epub ahead of print] English, Spanish).
68. Estudio sobre la situación sociosanitaria de las personas con Enfermedades Raras en España, Estudio ENSERio. Edición octubre 2009. FEDER.
69. EURORDIS (2008): Eurodiscare-3 (Patients' Needs and Expectations: Access to Health Services). Presentación a la Asamblea General de Eurordis. Copenhagen, 17 de mayo de 2008.
70. Federación ASEM. Edita: Real Patronato de Discapacidad. Depósito legal: M-34793/2012 Mapa de recursos sanitarios para la atención a las enfermedades neuromusculares. Editores: Real Patronato sobre Discapacidad y Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, 2012.
71. Plan estratégico nacional para el tratamiento integral de las enfermedades neurológicas. Sociedad Española de Neurología. Madrid: Ibáñez & Plaza Asociados SL, 2002.
72. Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social. Resumen ejecutivo: Madrid, 2009.
73. Informe de seguimiento de la Estrategia en Enfermedades Raras del Sistema Nacional de Salud. Resumen ejecutivo Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid, 2013.