

## ESCALA CLÍNICA PREDICTORA DEL RIESGO DE FALLO VENTILATORIO EN PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

ROMINA FERNANDEZ<sup>1,2</sup>, MARTÍN SÍVORI<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad Neumotisiología, Hospital General de Agudos Dr. J. M. Ramos Mejía, <sup>2</sup>Centro Universitario de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** Romina Fernandez, Hospital General de Agudos Dr. J. M. Ramos Mejía, Urquiza 609, 1221 Buenos Aires, Argentina

**E-mail:** fernandez.rn@gmail.com

**Recibido:** 30-IV-2025

**Aceptado:** 5-IX-2025

### Resumen

**Introducción:** La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que genera atrofia y parálisis de la musculatura esquelética, incluida la respiratoria. El desarrollo del fallo ventilatorio determina el pronóstico. El objetivo primario fue determinar qué variables clínicas habituales pueden ser predictoras de hipercapnia diurna y elaborar un modelo de riesgo del fallo ventilatorio. El objetivo secundario fue determinar la sobrevida de los pacientes con alto riesgo con y sin hipercapnia.

**Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo. Se eligieron pacientes con ELA sin ventilación mecánica seguidos desde junio de 2015 a mayo de 2024 a los que se les realizó dosaje de dióxido de carbono en sangre arterial. Se los clasificó en dos grupos: hipercápnicos ( $p\text{CO}_2 \geq 45$  mmHg) y normocápnicos ( $p\text{CO}_2 < 45$  mmHg). Se construyeron modelos predictores de hipercapnia con diferentes variables.

**Resultados:** Se encontró asociación entre hipercapnia y ortopnea ( $p=0.0001$ ), disnea ( $p=0.02$ ) y CVF  $< 50\%$  ( $p=0.04$ ). El modelo predictor que incluyó las variables ortopnea, disnea y puntaje de la escala ALSFRS-R  $\leq 21$ , presentó un buen desempeño para detectar riesgo de hipercapnia. Un valor  $> 23$  puntos, tiene una sensibilidad de 80.6% y una especificidad de 72.8% para detectar estos pacientes. Los pacientes normocápnicos con alto riesgo que inician ventilación mecánica precozmente, mejoran su sobrevida en 6 meses ( $p=0.17$ ).

**Discusión:** Esta escala de riesgo incluye variables clínicas de fácil obtención y tiene un buen desempeño para detectar pacientes en riesgo de hipercapnia. Iniciar la ventilación mecánica en pacientes en riesgo que aún no desarrollaron hipercapnia tiene un impacto clínicamente significativo en la sobrevida.

**Palabras clave:** escala de riesgo, fallo ventilatorio, esclerosis lateral amiotrófica

### Abstract

**Clinical scale of ventilatory failure risk in patients with amyotrophic lateral sclerosis**

**Introduction:** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neurodegenerative disease that causes atrophy and paralysis of skeletal muscles, including respiratory muscles. The development of ventilatory failure determines the prognosis. The primary outcome was to determine which common clinical variables can be predictors of daytime hypercapnia and develop a risk model of ventilatory failure. Secondary outcome was to determinate the survival rate of high-risk patients with and without hypercapnia.

**Materials and methods:** Retrospective study. Patients with ALS without mechanical ventilation were selected and followed from June 2015 to May 2024. They underwent arterial blood carbon dioxide measurement and

classified into two groups: hypercapnic ( $p\text{CO}_2 \geq 45$  mmHg) and normocapnic ( $p\text{CO}_2 < 45$  mmHg). Different predictive models for hypercapnia were constructed.

**Results:** An association between orthopnea ( $p=0.0001$ ), dyspnea ( $p=0.02$ ) and FVC  $<50\%$  ( $p=0.04$ ) was found. The predictive model constructed with the following variables: orthopnea, dyspnea and ALSFRS-R score  $\leq 21$ , presented a good performance on the detection hypercapnia risk. A score  $> 23$  points had a sensitivity of 80.6% and a specificity of 72.8% for detecting patients at high risk of hypercapnia. Normocapnic patients at high risk who start mechanical ventilation before developing hypercapnia improve their survival rate by 6 months ( $p=0.17$ ).

**Discussion:** The risk score includes easily obtained clinical variables and is effective in detecting patients at risk for hypercapnia. Initiating mechanical ventilation in at-risk patients who have not yet developed hypercapnia has a clinically significant impact on survival.

**Key words:** risk scale, ventilatory failure, amyotrophic lateral sclerosis

## PUNTOS CLAVE

### Conocimiento actual

- El fallo ventilatorio es la causa más frecuente de mortalidad en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Su detección temprana permite iniciar precozmente la ventilación mecánica que mejora la sobrevida y calidad de vida en estos pacientes.

### Contribución del artículo al conocimiento actual

- La escala clínica desarrollada permite clasificar a los pacientes con ELA en alto y bajo riesgo de desarrollo de fallo ventilatorio de una forma sencilla, permitiendo iniciar tempranamente la ventilación mecánica en aquellos pacientes normocápnicos que presenten alto riesgo.

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva y fatal, de causa desconocida que afecta las motoneuronas que controlan las funciones motoras voluntarias. Si bien su incidencia es de alrededor de 2/100 000 personas-años, es la enfermedad de

motoneurona más frecuente<sup>1</sup>. La presentación y la progresión de la enfermedad es muy variable, con una mediana de sobrevida de 3 a 5 años desde el inicio de los síntomas, sobreviviendo más de 10 años solo el 5-10% de los pacientes<sup>1,2</sup>.

La pérdida de las motoneuronas causa atrofia y, eventualmente, parálisis de músculos esqueléticos, disartria, disfagia, fallo ventilatorio e ineficiencia de la tos.

El desarrollo de la insuficiencia ventilatoria determina el pronóstico de la enfermedad y es la causa principal de morbilidad. El intervalo entre los primeros síntomas y el inicio de la ventilación mecánica (VM) es variable, dentro de los 12 a 48 meses. Por ello, la detección temprana de la hipoventilación nocturna es fundamental para iniciar la ventilación mecánica no invasiva, la cual mejora la sobrevida y calidad de vida<sup>3</sup>.

La evaluación respiratoria se basa en la detección de síntomas sugestivos de fallo ventilatorio y en el monitoreo de la función pulmonar con exámenes funcionales respiratorios cada 3-6 meses<sup>4</sup>. El problema es que, en la mayoría de los pacientes, los síntomas aparecen tardíamente en el curso de la enfermedad o incluso pueden estar ausentes aún en aquellos gravemente enfermos. Otro problema frecuentemente encontrado en la práctica clínica es que algunos pagadores de salud en nuestro país exigen demostrar la presencia de hiper-capnia diurna o adjuntar un estudio de sueño nivel I (polisomnografía) para poder solicitar los equipos, lo que retrasa aún más el inicio de la VM.

El objetivo principal de este estudio fue identificar variables clínicas habitualmente obtenidas en la consulta neumonológica que se asocian a la presencia de hiper-capnia diurna en pacientes con ELA y desarrollar un modelo de riesgo para detectar fallo ventilatorio.

Los objetivos secundarios fueron: primero, evaluar si la escala de riesgo clasificó correctamente a los pacientes normocápnicos que continuaron seguimiento durante al menos un año, y recalculó con esos datos la sensibilidad, especificidad y precisión del modelo. Segundo, describir la sobrevida de los pacientes normocápnicos e hiper-cápnicos clasificados como de alto riesgo según la escala propuesta.

## Materiales y métodos

Estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes con diagnóstico de ELA que cumplían criterios El Escorial, seguidos desde junio de 2015 hasta mayo de 2024<sup>5</sup>. Se incluyeron a todos los pacientes sin ningún tipo de ventilación mecánica, que en algún momento de su seguimiento se les realizó por lo menos un estado ácido base. Si algún paciente había tenido más de una determinación, se consideró cada dosaje como un paciente diferente ya que los que tuvieron  $\geq 2$  determinaciones fueron realizadas en diferentes momentos de la evolución de la enfermedad. Se excluyeron aquellos que no tenían consignado en la visita donde se realizó el estado ácido base, lo siguiente:

- Escala Revisada de Valoración Funcional de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALSFRS-R), adaptación transcultural para Argentina<sup>6</sup>.

- Presencia o ausencia de cefalea matinal.

- Disnea por Escala modificada de *Medical Research Council* (mMRC).

- Ortopnea por dominio número 11 de la Escala ALSFRS-R.

Se dividieron en dos grupos acorde al valor de presión parcial de dióxido de carbono arterial ( $pCO_2$ ): hipercápnicos ( $pCO_2 \geq 45$  mmHg) y normocápnicos ( $pCO_2 < 45$  mmHg).

Además, se analizaron variables demográficas, medicación farmacológica para la ELA, presencia o ausencia de alimentación por gastrostomía, escala ALSFRS-R y utilización de asistencia de la tos. Se analizó la capacidad vital forzada (CVF) de los pacientes que pudieron realizar maniobras espirométricas aceptables y repetibles por criterios ATS/ERS y se imputaron los valores de CVF de aquellos en los que no se pudo obtener<sup>7</sup>.

## Análisis estadístico

Las variables numéricas se expresaron como mediana y rango intercuartílico 25-75% (RIQ). Las variables categóricas se expresaron como porcentaje. Se definió como significativo un p-valor  $< 0.05$ .

Se utilizó el método de Chi-cuadrado para determinar correlación entre la variable dependiente (hipercapnia) y las independientes propuestas (ortopnea, cefalea matinal, disnea, CVF  $< 50\%$  y escala ALSFRS-R  $\leq 21$  puntos). La variable ortopnea se expresó en forma dicotómica acorde al resultado del dominio 11 de la escala ALSFRS-R: presencia (0-2 puntos) y ausencia (3-4 puntos). La variable disnea se expresó en forma dicotómica acorde al resultado de la escala mMRC: presencia (1-4 puntos) y ausencia (0 puntos). La variable CVF se expresó en forma dicotómica acorde al punto de corte propuesto para iniciar ventilación no invasiva en guías internacionales

y nacionales:  $< 50\%$  y  $\geq 50\%$ <sup>4,8</sup>. Se imputaron los valores de los pacientes que no pudieron realizar la maniobra. Se determinó media y mediana de la CVF y se seleccionó el resultado que fuese menor al punto de corte de 50% para no subestimar los resultados. Luego se determinó el *odds ratio* (OR) y el intervalo de confianza (IC) de cada variable independiente en relación con la hipercapnia. Para confirmar la fortaleza de la relación, se aplicó un modelo de regresión logística bivariado entre hipercapnia y cada variable que alcanzase una correlación estadísticamente significativa con el modelo de Chi-cuadrado. Luego, se analizaron las variables en un modelo de regresión multivariado, seleccionándose el modelo con mejor sensibilidad y especificidad para la predicción de hipercapnia. Para clasificar las observaciones como positivas (hipercapnia) se utilizó un punto de corte de probabilidad estimada de 0.3. Dicho punto se seleccionó por su balance entre sensibilidad y especificidad determinada con base en las curvas ROC de cada modelo. Se determinó un puntaje para cada variable (se dividió el valor de coeficiente  $\beta$  de cada variable por el coeficiente de menor valor y se multiplicó por 10 para obtener un número entero). Luego se aplicó la escala, se calculó el puntaje de todos los pacientes para determinar los percentiles 25, 50 y 75. Se utilizó el valor de percentil 50 como punto de corte para denominar al paciente en alto o bajo riesgo de desarrollo de fallo ventilatorio y calcular la sensibilidad, especificidad y precisión del modelo. Aunque el índice de Youden fue menor que con el valor del percentil 75 (0.44 vs. 0.54), se decidió priorizar el valor que reportase la mayor sensibilidad, por lo que el valor del percentil 50 fue la mejor opción.

A continuación, se evaluaron a los pacientes normocápnicos que continuaron seguimiento como mínimo un año para evaluar si los clasificaba correctamente y recalcular los valores de sensibilidad y especificidad acorde a la evolución. Se definió:

- Verdadero negativo (VN): aquellos pacientes de bajo riesgo que como mínimo al año del dosaje de  $pCO_2$  continuaban normocápnicos y sin ventilación mecánica.

- Falso negativo (FN): aquellos pacientes de bajo riesgo que antes del año del dosaje de  $pCO_2$  desarrollaban hipercapnia y/o se les indicaba ventilación mecánica.

- Verdadero positivo (VP): aquellos pacientes de alto riesgo que antes del año desarrollaban hipercapnia y/o se les indicaba ventilación mecánica.

- Falso positivo (FP): aquellos pacientes de alto riesgo que, como mínimo al año del dosaje de  $pCO_2$ , continuaban normocápnicos y sin ventilación mecánica.

En el subgrupo de pacientes de alto riesgo de fallo ventilatorio que tenían datos de sobrevida (óbito o última

visita en el año 2024), se analizó la misma mediante curvas de Kaplan-Meier, discriminado si pertenecían al grupo hipercápnico o normocápnico. Se compararon esos dos grupos mediante la prueba de Log-Rank, considerándose un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. Se construyeron las siguientes curvas: sobrevida acumulada desde el diagnóstico, y en los pacientes que accedieron a VM, se realizaron curvas de sobrevida acumulada desde el inicio de la VM y sobrevida acumulada desde el diagnóstico.

Al ser un estudio retrospectivo observacional, el comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Dr. J. M. Ramos Mejía no consideró necesario su intervención, debiéndose mantener la confidencialidad y el encriptamiento de la información de los pacientes.

## Resultados

Durante el período estudiado se realizaron 123 determinaciones de estado ácido base en sangre arterial en 105 pacientes con ELA que aún no habían iniciado ningún tipo de VM. Todos contaban con la información requerida, por lo que no se excluyó ninguno. Se encontraron 92 determinaciones con  $pCO_2 < 45$  mmHg (74.8%) y 31 determinaciones con  $pCO_2 \geq 45$  mmHg (25.2%). En la Tabla 1 se detallan las características demográficas de la cohorte general y de cada grupo: sexo, edad, peso, índice de masa corporal (IMC); evolución de la enfermedad desde el diagnóstico hasta la determinación de  $pCO_2$ ; presentación de inicio (espinal o bulbar); medicación utilizada; presencia o ausencia de alimentación por gastrostomía; utilización de asistencia de tos; escala ALSFRS-R al momento de la determinación de  $pCO_2$ ; dosaje de  $pCO_2$ ; presencia de cefalea matinal, disnea y ortopnea y CVF.

Ambos grupos fueron similares desde el punto de vista demográfico, la presentación de inicio, la medicación utilizada y el uso de asistencia de la tos. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (hipercápnico vs. normocápnico) en el valor de la escala ALSFRS-R: 21 vs. 24 puntos ( $p=0.029$ ), dosaje de  $pCO_2$ : 51 vs. 40 mmHg ( $p < 0.001$ ), presencia de ortopnea: 77.4% vs. 37% ( $p < 0.005$ ), presencia de disnea: 61.3% vs. 42.4% ( $p=0.02$ ) y requerimiento de gastrostomía para alimentarse: 25.8% vs. 13% ( $p=0.04$ ).

Con respecto a la variable CVF, no se pudo determinar en todos los pacientes debido a las dificultades que se presentaban al intentar lo-

grar criterios de aceptabilidad y repetibilidad ATS/ERS<sup>7</sup>. Solo se consideraron 72 mediciones reales para el análisis de correlación y, para analizar modelos de riesgo, se imputaron valores en los pacientes en los que no se pudo obtener una medición aceptable. Al no haber diferencias matemáticas entre la media y mediana de la CVF (51.4% vs. 49.5%) pero al encontrarse a ambos lados del valor propuesto como punto de corte para indicar la VM, se decidió imputar los valores de mediana en los casos que no pudo obtenerse el valor real acorde a lo propuesto en materiales y métodos.

## Correlaciones

Se realizaron pruebas de Chi-cuadrado para evaluar la asociación entre hipercapnia y las variables clínicas estudiadas (Tabla 2). Se encontró una asociación significativa entre ortopnea e hipercapnia ( $\chi^2=15.23$ ,  $p < 0.001$  y coeficiente de Cramer 0.352), indicando que la presencia de ortopnea está relacionada con un mayor riesgo de hipercapnia en pacientes con ELA. Además, la presencia de disnea (valores  $\geq 1$  de la escala mMRC) también se asocia a hipercapnia ( $\chi^2=6.9$ ,  $p=0.02$  y coeficiente de Cramer 0.24), así como una CVF menor a 50% ( $\chi^2=4.13$ ,  $p=0.04$ ).

El valor de CVF  $< 50\%$  es un indicador clave descripto en la literatura para decidir cuándo iniciar la ventilación no invasiva en pacientes neuromusculares<sup>4,8</sup>. En esta cohorte se encontró correlación débil entre hipercapnia y CVF (coeficiente de Cramer 0.239), pero solo pudo medirse en 72 pacientes y el tamaño de la muestra podría no tener el poder estadístico suficiente para detectar una correlación más fuerte, aunque sea un valor clínicamente relevante.

En relación con la cefalea matinal, no se encontró una relación significativa ( $\chi^2=0.036$ ,  $p=0.85$ ) así como tampoco entre hipercapnia y valores de la escala ALSFRS-R  $\leq 21$  puntos ( $\chi^2=3.46$ ,  $p=0.063$ ). Similar a lo ocurrido con la CVF, esta última correlación, aunque no fue estadísticamente significativa, tiende a acercarse al punto de corte de p-valor por lo que podría ser de utilidad.

Para poner a prueba la fortaleza de las correlaciones, se determinó el OR de cada variable con respecto a la presencia de hipercapnia. En la Figura 1 se observan los OR de cada variable y sus intervalos de confianza.

**Tabla 1** | Datos generales de la cohorte y separadas por grupos

	Cohorte n=123	Hipercápnicos n=31	Normocápnicos n=92	p-valor
Sexo				0.28
Masculino, n (%)	78 (63.4)	21 (67.7)	57 (62)	
Femenino, n (%)	45 (36.6)	10 (32.3)	35 (38)	
Edad (años)	60 (47-67)	60 (51.5-66)	60.5 (46-67)	0.57
Peso (kg)	70 (58-80)	71.2 (58.5-83)	69 (58.5-79.5)	0.41
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24.5 (20.9-28.3)	24.8 (23.3-27.4)	24.5 (20.6-28.4)	0.23
Evolución de enfermedad (meses)	12 (6.5-22.5)	10 (4.5-18)	12 (7-24)	0.17
Presentación inicial				0.57
Espinal, n (%)	91 (74)	23 (74.2)	68 (74)	
Bulbar n (%)	32 (26)	8 (25.8)	24 (26)	
Medicación				
Riluzol n (%)	57 (46.3)	12 (38.7)	45 (38.7)	
Edaravone n (%)	3 (2.4)	1 (3.2)	2 (2.2)	
Ambas n (%)	32 (26)	12 (38.7)	20 (21.7)	
Gastrostomía n (%)	20 (16.3)	8 (25.8)	12 (13)	
Asistencia de tos				
Manual n (%)	36 (29.3)	13 (42)	23 (25)	0.04
Mecánica n (%)	4 (3.3)	1 (3.2)	3 (3.3)	
Ambas n (%)	2 (1.6)	1 (3.2)	1 (1)	
Escala ALSFRS-R (puntos)	24 (17.3-29)	21 (16-24.5)	24 (19.5-30.5)	0.029
pCO <sub>2</sub> (mmHg)	42 (38.6-44.5)	51 (47-57.5)	40 (37.9-42)	<0.001
Cefalea matinal n(%)	38 (31)	10 (32.3)	28 (30.4)	0.48
Ortopnea n (%)	58 (47.2)	24 (77.4)	34 (37)	<0.001
Disnea n (%)	58 (47.2)	23 (74.2)	46 (50)	0.02
CVF n (%)	1.8 l (49.5)	1.7 l (42)	1.85 l (54)	0.28

IMC: índice de masa corporal; ALSFRS-R: Escala revisada de valoración funcional de Esclerosis Lateral Amiotrófica; pCO<sub>2</sub>: presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial; CVF: capacidad vital forzada

Las variables ortopnea y disnea han demostrado mayor fortaleza en la asociación con la hipercapnia.

**Modelos multivariados**

En el análisis univariado, la presencia de ortopnea tiene una sensibilidad del 80.6%, una especificidad del 63% con una precisión del 67.5%.

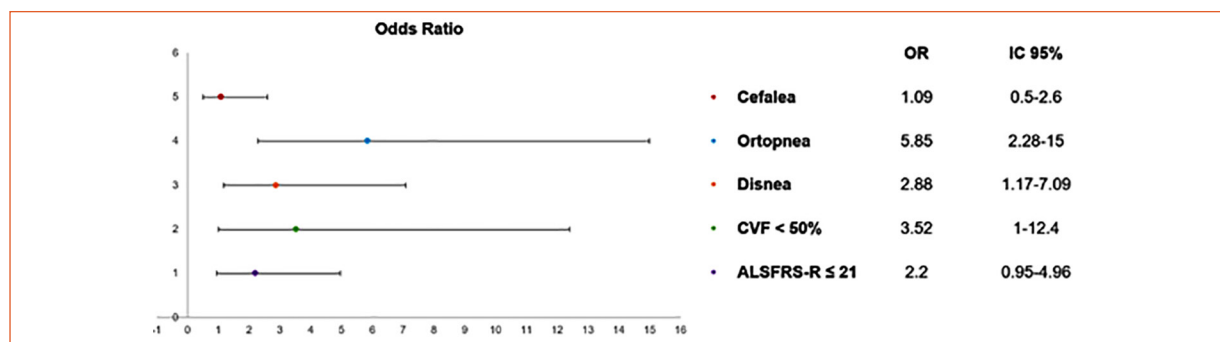
Aunque, como ya se mencionó, ortopnea y disnea son las dos variables que mejor correlacionan con hipercapnia, se pusieron a prueba todas las variables analizadas en modelos multivariados utilizando diferentes combinaciones para intentar encontrar un modelo que prediga con más exactitud la presencia de hipercapnia en pacientes con ELA. En la Tabla 3 se describen



**Tabla 2** | Asociación entre hipercapnia y variables clínicas estudiadas

Variables	Hipercapnia n (%)	Normocapnia n (%)	Chi-cuadrado	p-valor
Cefalea	10 (32.3)	28 (30.4)	0.036	0.85
Ortopnea	24 (77.4)	34 (37)	15.23	0.0001
Disnea	23 (74.2)	46 (50)	6.9	0.02
ALSFRS-R ≤ 21 puntos	17 (54.8)	33 (35.9)	3.46	0.063
CVF < 50%	11 (73)	25 (43.9)	4.13	0.04

ALSFRS-R: Escala Revisada de valoración funcional de Esclerosis Lateral Amiotrófica; CVF: capacidad vital forzada

**Figura 1** | Odds ratio e intervalos de confianza de las variables independientes con relación a la hipercapnia

OR: odds ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; CVF: capacidad vital forzada; ALSFRS-R: Escala revisada de valoración funcional de esclerosis lateral amiotrófica

**Tabla 3** | Desempeño de los modelos multivariados para predicción de hipercapnia en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica

Modelos	Coefficiente $\beta$	Sensibilidad %	Especificidad %	Precisión %	AUC
1) Ortopnea + Disnea	1.88 0.89	71	82.6	80	0.76
2) Ortopnea + CVF < 50%	1.83 0.95	71	72	72	0.75
3) Ortopnea + ALSFRS-R ≤ 21	1.91 0.63	80	63	67.5	0.75
4) Ortopnea + Disnea + ALSFRS-R ≤ 21	1.86 0.94 0.69	80.6	72.8	74.8	0.79
5) Ortopnea + Disnea + CVF < 50% + ALSFRS-R ≤ 21	1.76 0.95 0.79 0.45	71	78	76	0.79

ELA: esclerosis lateral amiotrófica; CVF: capacidad vital forzada; ALSFRS-R: Escala revisada de valoración funcional de Esclerosis Lateral Amiotrófica; AUC: área bajo la curva

de los modelos analizados: coeficientes  $\beta$  de cada variable y sensibilidad, especificidad y precisión de cada modelo. No se detallan los modelos que incluían cefalea porque en todos presentaba un coeficiente  $\beta$  negativo.

Los dos modelos que mejor predicen hipercapnia en esta cohorte de pacientes con ELA son el modelo 4 (que combina la presencia de ortopnea y disnea con una escala ALSFRS-R  $\leq 21$  puntos) y el modelo 5 (que combina esas mismas variables agregando el valor de CVF). Las curvas ROC reflejan un buen desempeño discriminativo con un área bajo la curva (AUC) de 0.79, indicando que ambos modelos tienen una capacidad adecuada para distinguir entre pacientes con y sin hipercapnia (Fig. 2).

Como el 41.5% de los datos de CVF debieron ser imputados, se decidió desestimar esa variable y continuar analizando el modelo que incluye las tres variables: ortopnea, disnea y escala de ALSFRS-R.

En función de los coeficientes  $\beta$  encontrados en el análisis multivariado del modelo 4, se establecieron puntajes para cada variable: presencia de ortopnea 27 puntos, presencia de disnea 13 puntos y escala ALSFRS-R  $\leq 21$  puntos 10 puntos, estableciéndose puntos de corte para determinar riesgo bajo, intermedio y alto acorde a los valores de percentil 25, 50 y 75: 10 puntos, 23 puntos y 40 puntos respectivamente.

Se evaluaron dos puntos de corte en la escala de riesgo: un puntaje  $\geq 40$  puntos, que mostró

una sensibilidad del 71%, especificidad del 82.6% y precisión del 79.6%, y un puntaje  $> 23$  puntos, con una sensibilidad del 80.6%, especificidad del 63% y precisión del 67.4%. Se eligió el punto de corte de 23 puntos para definir alto riesgo de desarrollo de fallo ventilatorio ya que tiene mayor sensibilidad.

En la Figura 3 se observa la curva ROC para la escala de riesgo en la predicción de hipercapnia en pacientes con ELA.

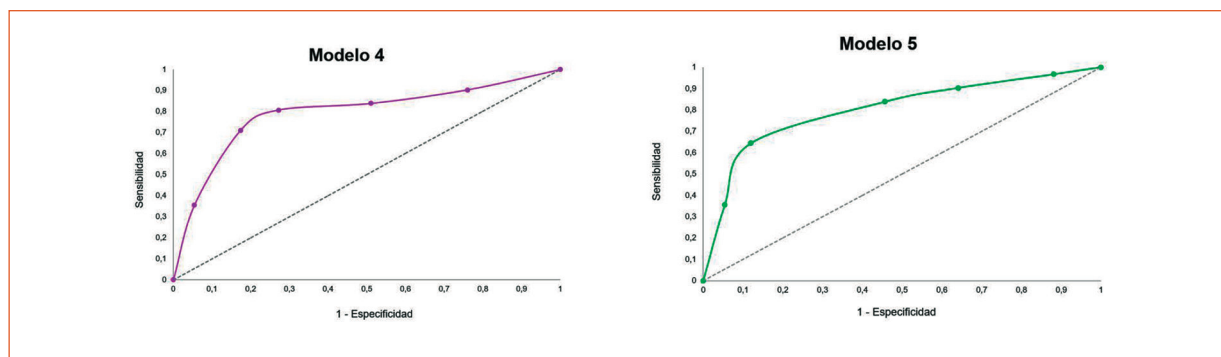
### Seguimiento del grupo de alto riesgo de fallo ventilatorio

De los 92 pacientes normocápnicos, se logró el seguimiento como mínimo a un año en 59 (64% de los pacientes normocápnicos iniciales). Se recalcularon los valores de sensibilidad y especificidad acorde a la evolución. Se utilizaron las definiciones VN, FN, VP y FP establecidas en materiales y métodos. Se encontraron 21 pacientes VN, 14 FN, 16 VP y 8 FP.

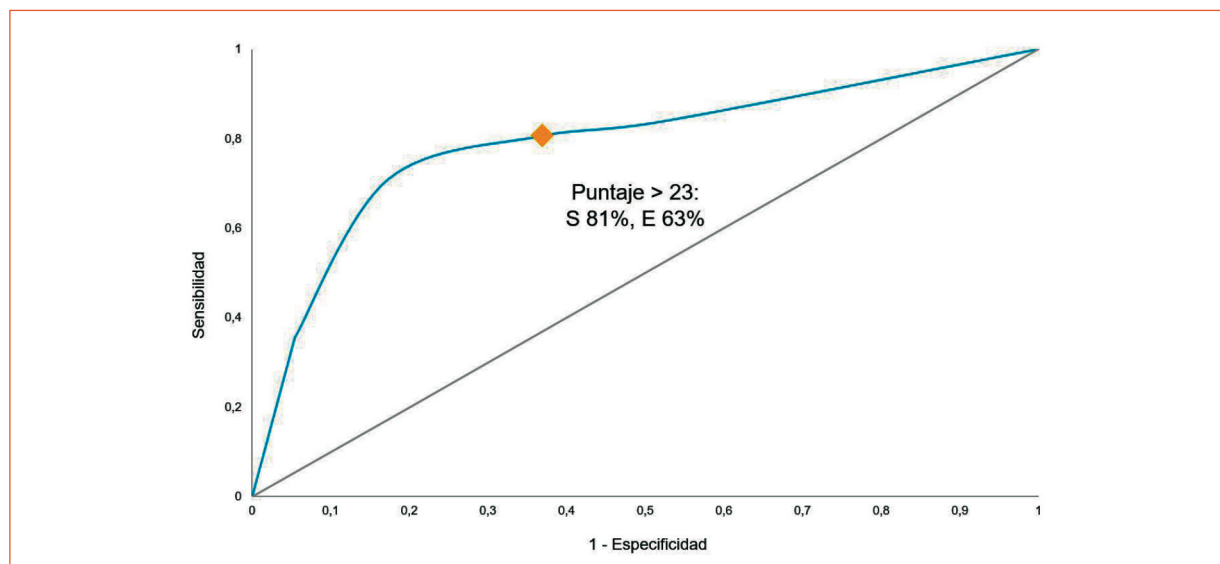
Con estos nuevos datos, el desempeño del modelo arrojó una sensibilidad del 67%, una especificidad del 72% y una precisión del 70%.

Se realizó un subanálisis de los pacientes de alto riesgo (25 hipercápnicos y 34 normocápnicos) que contaban con datos de seguimiento hasta el óbito o última visita en 2024. La mediana de supervivencia total (desde el diagnóstico) fue de 18 meses (RIQ 13-14.8 meses) para los hipercápnicos vs. 23.5 meses (RIQ 16.8-40.5 meses) para los normocápnicos ( $p=0.082$ ). Veinte pa-

**Figura 2** | Curvas ROC de los modelos multivariados 4 y 5 para la predicción de hipercapnia en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica



Curvas ROC (Receiver Operating Characteristic): relación entre sensibilidad y 1-Especificidad para distintos puntos de corte del modelo 4 (ortopnea, disnea y ALSFRS-R  $\leq 21$  puntos) y del modelo 5 (ortopnea, disnea, ALSFRS-R  $\leq 21$  puntos y CVF  $< 50\%$ )

**Figura 3** | Curva ROC de la escala de riesgo para la predicción de fallo ventilatorio en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica

Curvas ROC (Receiver Operating Characteristic): relación entre sensibilidad y 1-Especificidad para distintos puntos de corte del modelo 4 (ortopnea, disnea y ALSFRS-R  $\leq 21$  puntos). El área bajo la curva (AUC) fue de 0.79, demostrando buena capacidad discriminativa del modelo. La línea azul representa el desempeño del modelo multivariado, mientras que la línea gris muestra el modelo sin capacidad discriminativa (azar). El rombo amarillo identifica el punto de corte óptimo >23, con una sensibilidad del 80.6% y especificidad del 63%.

cientes hipercápnicos y 14 normocápnicos accedieron a la ventilación mecánica. La mediana de supervivencia de los pacientes ventilados desde el diagnóstico fue de 17.5 meses (RIQ 13-31.8 meses) para los hipercápnicos vs. 23.5 meses (RIQ 19-40.5 meses) para los normocápnicos ( $p=0.17$ ), y la mediana de supervivencia desde el inicio de la ventilación mecánica fue de 8 meses (RIQ 4-14.8 meses) para los hipercápnicos vs. 15 meses (RIQ 7-21.8 meses) para los normocápnicos ( $p=0.26$ ).

En la Figura 4 se observan las curvas de supervivencia acumulada de los pacientes de alto riesgo desde el diagnóstico; y en aquellos que iniciaron ventilación mecánica, desde el comienzo de la VM y el diagnóstico, discriminando la presencia o ausencia de hipercapnia.

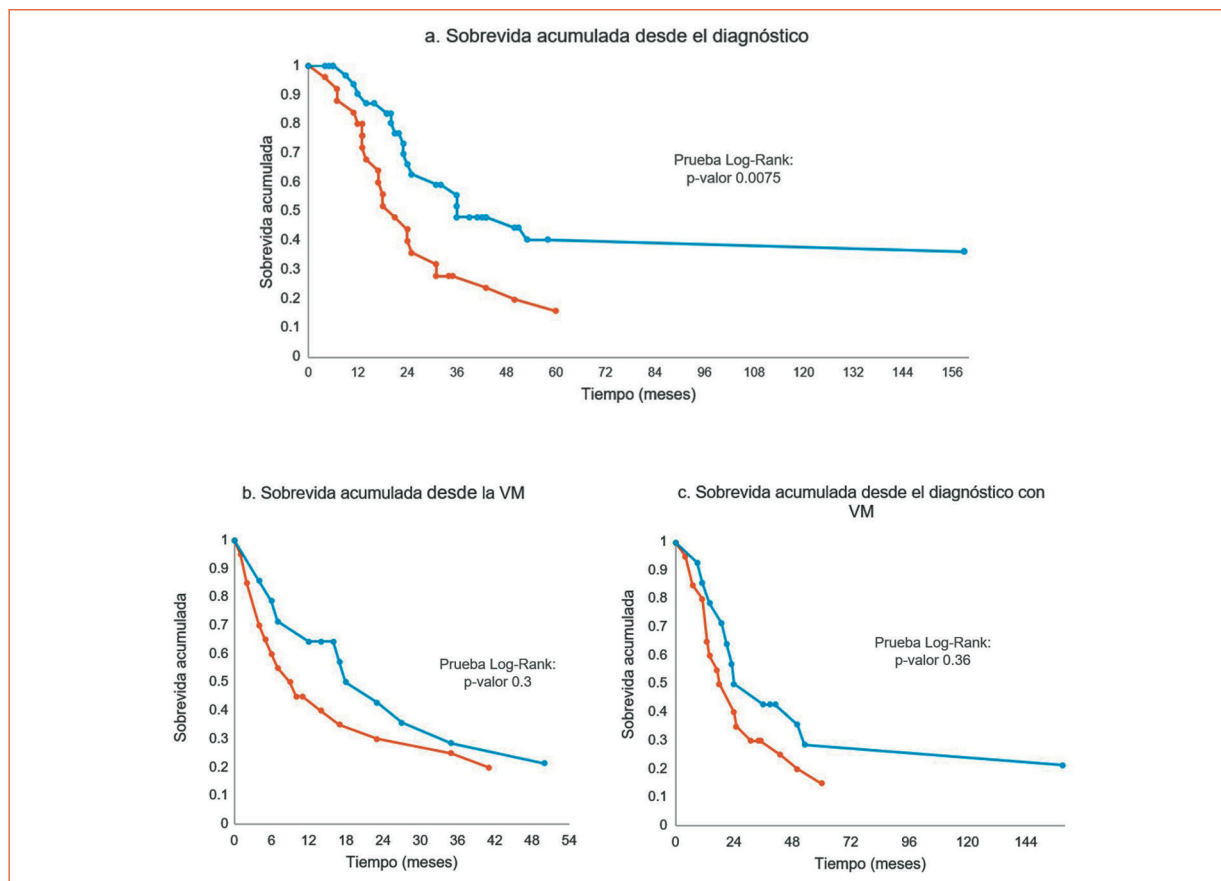
Aunque solo hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar la supervivencia desde el diagnóstico de los hipercápnicos vs. normocápnicos (prueba Log-Rank:  $p=0.0075$ ), el inicio de la VM en pacientes de alto riesgo normocápnicos mejoró la mediana de supervivencia desde el diagnóstico en 6 meses.

## Discusión

Este fue un estudio retrospectivo realizado en una cohorte de pacientes con diagnóstico de ELA en seguimiento por un equipo multidisciplinario en un hospital público de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Se obtuvieron 123 determinaciones de estado ácido base en sangre arterial en 105 pacientes con ELA que aún no habían iniciado ningún tipo de VM. Aquellos con más de una determinación fueron incluidos como pacientes distintos, siempre que no hubiesen iniciado VM, ya que el dosaje se realizó en diferentes estadios evolutivos de la enfermedad. Se clasificaron en dos grupos: hipercápnicos con valores de  $pCO_2 \geq 45$  mmHg y normocápnicos con valores de  $pCO_2 < 45$  mmHg. Si bien demográficamente ambos grupos son similares (Tabla 1), se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el valor de la escala ALSFRS-R: 21 vs. 24 puntos ( $p=0.029$ ), la necesidad de gastrostomía 25.8% vs. 13% ( $p=0.04$ ), presencia de ortopnea: 77.4% vs. 37% ( $p<0.005$ ), presencia de disnea: 61.3% vs. 42.4% ( $p=0.02$ ) y por supuesto, el dosaje de  $pCO_2$ :



**Figura 4** | Curvas de Kaplan-Meier. A: Sobrevida acumulada desde el diagnóstico. B: Sobrevida acumulada desde el inicio de la ventilación mecánica (hipercápnicos: 20 pacientes, normocápnicos: 14 pacientes). C: Sobrevida acumulada desde el diagnóstico de los pacientes que iniciaron ventilación mecánica. En azul: pacientes normocápnicos de alto riesgo, en naranja: pacientes hipercápnicos de alto riesgo



VM: ventilación mecánica

51 mmHg vs. 40 mmHg ( $p < 0.001$ ). Como es de suponer, estos datos confirman que los pacientes con ELA en los que se detecta la presencia de hipercapnia se encuentran más comprometidos desde el punto de vista funcional (escala ALSFRS-R y alimentación por gastrostomía) y más sintomáticos desde el punto de vista respiratorio, por lo que es esperable una menor sobrevida. Se observó correlación con el método de Chi-cuadrado entre hipercapnia y las variables ortopnea, disnea y escala ALSFRS-R, por lo que se construyó un modelo predictor de hipercapnia con un buen desempeño (AUC 0.79) y se asignó un puntaje a cada variable acorde al peso en el modelo (coeficiente  $\beta$ ). Un puntaje mayor a 23 puntos predice con una sensibilidad del 80.6%, especificidad del 63% y precisión del 67.4% un

mayor riesgo de desarrollar fallo ventilatorio aún en pacientes normocápnicos.

La detección temprana del deterioro muscular respiratorio (antes del desarrollo de hipercapnia diurna) es importante para prevenir complicaciones y evitar el fallo ventilatorio, causa principal de mortalidad en ELA<sup>4,9,10</sup>. A pesar de ello, aún no está claro cuál es el momento óptimo para iniciar la VM. Las guías de Ventilación Mecánica Domiciliaria de nuestro país publicadas en 2021 recomiendan el inicio de la ventilación mecánica en pacientes con enfermedades neuromusculares con signos clínicos de insuficiencia respiratoria crónica que tengan al menos uno de los siguientes<sup>8</sup>:

- Hipercapnia diurna crónica con  $pCO_2 \geq 45$  mmHg y oximetría de pulso  $< 88\%$  durante

5 minutos consecutivos en la oximetría nocturna.

- Hipercapnia nocturna con  $p\text{CO}_2 \geq 50$  mmHg.

- Normocapnia diurna con aumento nocturno de la  $p\text{CO}_2$  transcutánea  $\geq 10$  mmHg.

- Rápida y significativa reducción de la capacidad vital.

- Enfermedad neuromuscular rápidamente progresiva que cursan con presión inspiratoria máxima  $<60$   $\text{cmH}_2\text{O}$  o CVF  $<50\%$ .

Pero también sugieren que, al igual que muchas guías internacionales sobre el tema, en el caso de los pacientes con ELA, la presencia de ortopnea y/o hipercapnia diurna (nivel de evidencia 1B), o la presencia de trastorno de sueño sintomático, CVF  $<50\%$ , sniff test  $<40$   $\text{cmH}_2\text{O}$  o PiMáx  $<40$   $\text{cmH}_2\text{O}$  (nivel de evidencia 1C) son criterios suficientes para iniciar la ventilación mecánica<sup>8,11-13</sup>.

En la práctica clínica, la realización de pruebas funcionales respiratorias en pacientes con ELA no es sencilla, particularmente en aquellos con compromiso bulbar (de hecho, en esta cohorte solo se lograron obtener 72 mediciones de CVF), la aparición de síntomas compatibles con hipoventilación es tardía, la presencia de ortopnea no debería interpretarse como sinónimo de hiper-capnia diurna, ya que puede precederla, y la capnografía nocturna no es un estudio ampliamente disponible, por lo que detectar tempranamente a los pacientes que se beneficiarían de la ventilación mecánica continúa siendo desafiante<sup>14</sup>. En relación con esto, Vitacca y col. demostraron en una cohorte de pacientes con ELA que el inicio de la VNI temprana, es decir en pacientes con CVF  $\geq 80\%$  y escala ALSFRS-R  $> 25$ , mejoraría la supervivencia desde el diagnóstico ( $p=0.0094$ )<sup>15</sup>.

En este punto, vale aclarar que se decidió utilizar un valor diurno de  $p\text{CO}_2 \geq 45$  mmHg como parámetro único para definir fallo ventilatorio por dos razones: primero, se trata de un criterio objetivo ampliamente respaldado en la literatura como marcador de hipoventilación alveolar crónica<sup>8,11-13</sup>; y segundo, es una medición reproducible y fácilmente disponible en todos los pacientes en el contexto de un hospital público, a diferencia de otros estudios complementarios más complejos o de acceso limitado.

Teniendo todo esto en cuenta, se buscaron variables de fácil obtención en la práctica neu-

monológica diaria que pudieran correlacionar con la presencia de hiper-capnia (Tabla 2). De ellas, la presencia de ortopnea ( $p=0.0001$ ), disnea ( $p=0.02$ ) y CVF  $<50\%$  ( $p=0.04$ ) fueron las variables que correlacionaron con la presencia de hiper-capnia. Si bien el coeficiente de Cramer en la variable CVF fue 0.239, lo que marca una correlación débil, es posible que el tamaño de la muestra haya influido para no alcanzar el poder estadístico suficiente para detectar una correlación más fuerte.

La razón de probabilidades (*odds ratio*), es decir el riesgo de presentar hiper-capnia, ante la presencia de ortopnea fue de 5.85 (IC 95% 2.28-15) y ante la presencia de disnea fue de 2.88 (IC 95% 1.17-7.09), demostrando efectivamente que en esta cohorte ambas variables tuvieron una fuerte asociación con la presencia de hiper-capnia.

La ortopnea es la variable que mejor correlacionó con hiper-capnia en esta cohorte: en el análisis univariado, la presencia de ortopnea tuvo una sensibilidad del 80.6%, una especificidad del 63% con una precisión del 67.5%. Esto implica que es capaz de identificar a la mayoría de los pacientes con hiper-capnia, aunque con una moderada capacidad para clasificar correctamente a aquellos sin hiper-capnia, por lo que debería ser utilizada en combinación con otras variables. Se aplicó un modelo de regresión logística utilizando diferentes combinaciones de las variables de la Tabla 2, encontrándose que los dos modelos que mejor predicen hiper-capnia en esta cohorte de pacientes con ELA son el modelo 4 que combina ortopnea, disnea y escala ALSFRS-R  $\leq 21$  puntos y el modelo 5 que combina esas variables más CVF  $<50\%$ . Ambos con un buen desempeño para discriminar entre pacientes hipercápnicos y normocápnicos con un AUC de 0.79. La presencia de cefalea matinal no correlacionó con hiper-capnia en el modelo univariado y en los modelos multivariados en los que se incorporó, apoyando la hipótesis de que la cefalea matinal no es un predictor de hiper-capnia en pacientes con ELA<sup>16</sup>.

Con respecto a la variable CVF, como ya se explicó previamente, no se pudo determinar en todos los pacientes debido a las dificultades que se presentan al intentar lograr criterios de aceptabilidad y repetibilidad ATS/ERS<sup>7</sup>. Solo se consi-

deraron 72 mediciones reales para el análisis de correlación y, para analizar modelos de riesgo, se imputó el valor de la mediana en los pacientes en los que no se pudo obtener una medición aceptable, representando el 41.5% de los datos. Debido a que no es una variable fácilmente obtenible e imputar el valor de la mediana en esta cohorte podría no reflejar con exactitud la situación de los pacientes con ELA, se decidió continuar el análisis utilizando el modelo 4 que excluye a la CVF.

Se construyó la escala de riesgo utilizando los coeficientes  $\beta$  de cada variable y se establecieron los siguientes puntajes: presencia de ortopnea 27 puntos, presencia de disnea 13 puntos y escala ALSFRS-R  $\leq 21$  puntos 10 puntos. Se determinaron los puntos de corte de acuerdo con los valores de percentil 25, 50 y 75:

- Riesgo bajo:  $\leq 10$  puntos.
- Riesgo intermedio: entre 11 y 39 puntos.
- Riesgo alto:  $\geq 40$  puntos.

Dado que el objetivo era maximizar la detección de pacientes con hipercapnia, se decidió priorizar la sensibilidad sobre la especificidad y entre los distintos puntos de corte que se pusieron a prueba, se eligió un punto de corte  $>23$  puntos como el más adecuado para el cribado inicial. Con una sensibilidad del 80.6%, especificidad del 63% y una precisión del 67.4%, este punto refleja la utilidad clínica del modelo para detectar pacientes en riesgo de fallo ventilatorio, minimizando falsos negativos y manteniendo una precisión aceptable en el cribado inicial. Sin embargo, este enfoque trae aparejado un incremento en la tasa de falsos positivos. Como parte del análisis exploratorio, se evaluaron otros puntos de corte, entre ellos  $\geq 40$ , que mostró una sensibilidad de 71% y una especificidad de 83%, con mayor índice de Youden, lo cual indica una mejor discriminación general. A pesar de su desempeño superior desde el punto de vista estadístico, se optó por no utilizar este umbral ya que, como se mencionó más arriba, se prioriza la identificación temprana de pacientes en riesgo por sobre la reducción de falsos positivos.

El análisis de calibración mostró que, en los rangos bajos e intermedios, el modelo tiende a subestimar la probabilidad real de hipercapnia, mientras que en los valores altos la calibración es adecuada. Esto implica que la escala es más

confiable para identificar pacientes en los extremos de riesgo alto, mientras que en los niveles bajos e intermedios la interpretación clínica debería ser más cautelosa. De todas maneras, priorizar la sensibilidad permitiría detectar precozmente a pacientes en riesgo y favorecer el inicio oportuno de la VM en escenarios clínicos donde el acceso a exámenes complementarios está muy limitado. En cambio, en ámbitos donde el acceso es mayor, podría ser razonable considerar otros puntos de corte alternativos para reducir el sobrediagnóstico.

Si se aplica esta escala en el seguimiento a un año de los pacientes que inicialmente estaban normocápnicos, el desempeño del modelo se modifica: la sensibilidad disminuye (67%), la especificidad y la precisión aumentan (72% y 70% respectivamente). Esto sugiere que la escala no logra detectar una parte de los pacientes que progresan a hipercapnia o requieren VM en menos de un año, pero sí es útil para identificar a los normocápnicos que no progresan, con una muy buena precisión. Este hallazgo destaca la necesidad de complementar la escala con evaluaciones clínicas periódicas en los pacientes inicialmente clasificados como bajo riesgo, ya que tener bajo riesgo inicial no excluye la posibilidad de progresión a hipercapnia o necesidad de ventilación mecánica en menos de un año.

Si analizamos a los pacientes de alto riesgo y comparamos los hipercápnicos contra los normocápnicos en cuanto a sobrevida (Fig. 4), los resultados sugieren un posible beneficio clínico de la detección y manejo temprano. Los pacientes ventilados normocápnicos tuvieron una sobrevida total 6 meses mayor a los hipercápnicos, con una mediana de sobrevida desde el inicio de la VM 7 meses mayor en los normocápnicos. Estas diferencias, aunque no estadísticamente significativas, son clínicamente relevantes en el manejo de la ELA, dado el impacto potencial en la calidad de vida y la sobrevida.

Akrivo y col. en 2019 publicaron un modelo para el pronóstico de insuficiencia ventilatoria o muerte a 6 meses en pacientes con ELA<sup>10</sup>. Encontraron que: mayor edad al diagnóstico, mayor retraso diagnóstico, inicio bulbar, menor CVF, menor puntaje de escala ALSFRS-R y del dominio de disnea de la escala ALSFRS-R, pueden predecir el riesgo de fallo ventilatorio o muerte en los

próximos 6 meses. Aquellos con predicción “positiva” desarrollan fallo ventilatorio o mueren en una mediana de 123 días (RIQ 77-239 días) vs. los pacientes con predicción “negativa” que lo hacen en una mediana de 469 días (RIC 259-889),  $p < 0.001$ . Este modelo impresionaría estar dirigido a neurólogos, ya que no considera variables clínicas respiratorias, salvo el dominio disnea de la escala ALSFRS-R, por lo que la derivación al neumonólogo podría terminar siendo más tardía. Nuestra escala de riesgo toma en cuenta variables clínicas que el especialista respiratorio debe reconocer en la consulta y ofrece un rango de valores con mayor riesgo de desarrollo de fallo ventilatorio en aquellos con un puntaje  $>23$ , de esta manera se “obligaría” a derivar a los pacientes más tempranamente y detectar precozmente el riesgo de desarrollar fallo ventilatorio.

Este estudio tiene limitaciones. En primer lugar, el modelo fue desarrollado y calibrado sobre la misma cohorte en forma retrospectiva, con un ajuste parcial mediante seguimiento a un año de los pacientes normocápnicos. No se realizó una validación externa independiente, lo que constituye una limitación relevante ya no permite garantizar su generalización. Segundo, no se implementó un protocolo formal para cegar a los evaluadores con respecto al valor de  $pCO_2$  por lo que pudo haber sesgo de clasificación. De todas maneras, en la práctica clínica habitual, la evaluación de variables clínicas se realizó sistemáticamente antes de obtener el resultado de la gasometría arterial. No obstante, no podemos descartar por completo la posibilidad de sesgo de clasificación. Tercero, el modelo se basó únicamente en la presencia o ausencia de hipercapnia y, aunque tiene una buena capacidad predictiva en este contexto, su desempeño podría optimizarse introduciendo criterios adicionales de hipoventilación (síntomas nocturnos distintos de ortopnea, síntomas diurnos relacionados a la hipoventilación nocturna, desaturación sostenida y/o elevación de la  $CO_2$  durante el sueño). La integración de estos parámetros mejoraría la validez clínica y el poder discriminativo del modelo por lo que futuros estudios deberían evaluar combinaciones que incluyan algunas o todas estas variables. Cuarto, se perdieron los datos de seguimiento del 36% de los pacientes normocápnicos, por lo que el ajuste de sensibi-

lidad y especificidad podría ser menor. Quinto, solo se pudieron utilizar los datos de CVF del 58.5% de los pacientes y se imputaron en el resto los valores de la mediana. Como ya se expuso previamente, el valor de CVF  $<50\%$  es un criterio de inicio de VM, pero la obtención de los datos en forma fidedigna es dificultosa en los pacientes con ELA, particularmente en aquellos con compromiso bulbar. Sexto, el número de pacientes es pequeño, nuestro objetivo a futuro es validar la escala en una cohorte prospectiva independiente de nuevos pacientes con ELA, lo que permitirá evaluar su aplicabilidad y desempeño.

Esta es la primera escala de riesgo propuesta en pacientes con ELA desarrollada en Latinoamérica. Considera variables clínicas que son fácilmente detectables en la práctica clínica (presencia de ortopnea, disnea y escala ALSFRS-R) y provee un buen desempeño a la hora de predecir alto riesgo de hipercapnia con una sensibilidad del 80,6% y especificidad del 63%. Permitiría un seguimiento más estrecho y el inicio de la VM más temprana en pacientes normocápnicos con alto riesgo de desarrollo de fallo ventilatorio, aumentado la sobrevida en 6 meses comparada con los que ya se encuentran hipercápnicos al momento de iniciar la VM. Además, es el primer estudio que utilizó la versión argentina de la escala ALSFRS-R con su adaptación transcultural.

En nuestro país existen pocos centros multidisciplinarios que se especialicen en la atención de pacientes neuromusculares en general, y con ELA en particular. Además, nuestro sistema de salud tan fragmentado dificulta el acceso temprano a la VM, ya que en muchos casos los requisitos para acceder a la misma incluyen la realización de espirometrías, estado ácido-base con valores de  $pCO_2 \geq 45$  mmHg y estudios de sueño, retrasando dramáticamente el inicio de la VM y afectando negativamente en la sobrevida y calidad de vida de estos pacientes. Por ello una escala de riesgo que incluya variables clínicas que habitualmente se obtienen en la consulta neumonológica, podría facilitar la toma de decisiones y mejorar la evolución de los pacientes.

Se debe continuar su estudio en poblaciones con mayor tamaño muestral y en forma prospectiva para poder determinar el verdadero poder predictivo y validar el modelo.

**Agradecimientos:** Al equipo de trabajo multidisciplinario ELA del Hospital General de Agudos Dr. J. M. Ramos Mejía que ha colaborado aportando variables relacionadas a su campo de experiencia: Dr. Gabriel Rodríguez (médico neurólogo), Dra. Natalia Bohorquez Morera (médica neuróloga), Dr. Nico-

lás Braguinsky (médico psiquiatra), Lic. Viviana Duek (licenciada en fonoaudiología) y Lic. María Pasman (licenciada en nutrición).

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Soriani MH, Desnuelle C. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol* 2009; 165:627-40.
2. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, et al. Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: new evidence and unsolved issues. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79:6-11.
3. Sívori M, Rodríguez G, Pascansky D, Saenz C, Sica R. Outcome of sporadic amyotrophic lateral sclerosis treated with non-invasive ventilation and riluzole. *Medicina (B Aires)* 2007; 67:326-30.
4. Soriani MH, Desnuelle C. Care management on amyotrophic lateral sclerosis. *Rev Neurol* 2017; 173:288-99.
5. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci* 1994; 124(suppl):96-107.
6. Leiva A, González F, Fernández R, Ostolaza M, Sívori M. Escala revisada de valoración funcional de esclerosis lateral amiotrófica: adaptación transcultural. *Medicina (B Aires)* 2022; 82:525-33.
7. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200:e70-88.
8. Toledo A, Montiel G, Franceschini C. Guías ventilación mecánica domiciliaria VMD. *Rev Am Med Respir* 2021; 21:1-134.
9. EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Andersen PM, Abrahams S, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS). Revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2012; 19:360-75.
10. Ackrivo J, Hansen-Flaschen J, Wileyto EP, Schwab RJ, Elman L, Kawut SM. Development of a prognostic model of respiratory insufficiency or death in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Respir J* 2019; 53:1802237.
11. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review). *Neurology* 2009; 73:1218-26.
12. Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, et al. EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force. *Eur J of Neurology* 2012; 19:360-75.
13. Radunovic A, Annane D, Rafiq MK, Mustfa N. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease (Review). *Cochrane Database of Sys Rev* 2013; 3:CD004427.
14. Sferrazza Papa GF, Pellegrino GM, Shaikh H, Lax, A, Lorini L, Corbo M. Respiratory muscle testing in amyotrophic lateral sclerosis: a practical approach. *Minerva Med* 2018; 109:11-9.
15. Vitacca M, Montini A, Lunetta C, et al. Impact of an early respiratory care programme with non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2018; 25:556-e33.
16. Fernández R, Sívori M. Predictores clínicos de hipercapnia diurna en una población de pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica seguidos en un hospital público. En actas del 49° Congreso Argentino de Medicina Respiratoria. Córdoba, del 18 al 21 de noviembre de 2021.