



SUSPENSIÓN DEL SOPORTE RESPIRATORIO EN ENFERMOS CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

SUSPENSION OF RESPIRATORY SUPPORT IN PATIENTS WITH AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

AGUSTÍN A. SILBERBERG¹, JOSEFINA ROBETTO², MORA ACHÁVAL³

*1 Comité de bioética asistencial y Facultad de Ciencias Biomédicas, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina; 2 Cátedra de fisiopatología, Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral; 3 Hospital Universitario Austral.
agustinsilberberg@gmail.com*

RESUMEN:

Palabras clave:

Suspensión de tratamiento; Calidad de vida; Decisiones de fin de vida; Ética.

Recibido: 03/10/2017

Aceptado: 02/03/2018

Las decisiones médicas en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica avanzada continúan suscitando un amplio debate. El objetivo de este trabajo es analizar las decisiones referidas al soporte respiratorio y, mediante el estudio de sus implicancias éticas, señalar un posible camino decisional para la suspensión del tratamiento. Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática usando *Pubmed database* (2010-2016) y se investigó si la ventilación no invasiva (VNI) y la ventilación mecánica (VM) producen o no un incremento en el tiempo de supervivencia y en la calidad de vida. Se incluyeron 38 artículos de revisión. A partir de los resultados obtenidos se analizaron las implicancias éticas de las decisiones de iniciar y, particularmente, de suspender las diversas posibilidades de soporte respiratorio. El tiempo de supervivencia se incrementa tanto con VNI como con VM. La calidad de vida, sobre todo según criterios fisiológicos, mejora con VNI pero es controversial con VM. La implementación de VM y su suspensión futura es un aspecto del tratamiento abierto a la discusión médica y ética. Desde una perspectiva respetuosa de la intrínseca dignidad de todo ser humano, cualquiera sea su calidad de vida y sabiendo que no hay terapias eficaces para la enfermedad de base, la decisión de retirar la VM en un paciente con enfermedad avanzada requiere: conocer la voluntad del enfermo y, sobre todo, evaluar si dicha medida de soporte respiratorio empieza a ser objetivamente desproporcionada.

ABSTRACT:

Keywords:

Withdrawal treatment; Quality of life; End-of-life decisions; Ethics.

Decision making in advanced Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) patients keeps on being a controversial issue. The aim of this work is to discuss ethical implications of withdrawing respiratory support treatment in patients with ALS. Through a bibliographic search on *Pubmed database* (2010-2016) we investigated whether or not the use of Non-Invasive Ventilation (NIV) and Mechanical Ventilation (MV) would increase survival and quality of life. We included 38 review articles. From these papers, results and ethical implications of initiating and mainly withdrawing respiratory support were analyzed. Survival time increased with NIV and with MV. Quality of life, above all according to physiological criteria, improved with NIV but regarding MV it remained controversial. Implementation and future withdrawal of MV seemed

open to medical and ethical discussion. From a perspective of the intrinsic dignity of every human being, whatever its quality of life was, and knowing that no effective therapies for the underlying disease are available, the decision to remove MV in a patient with advanced ALS requires: knowledge of the will of the patient and, above all, evaluating whether this respiratory support measure is becoming objectively disproportionate.

1. Introducción

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa que afecta las motoneuronas y que se caracteriza por una debilidad muscular progresiva que lleva a la insuficiencia respiratoria y a la posterior muerte del paciente^{1,2,3}. Desde la aparición de los síntomas respiratorios en pacientes con ELA hasta la insuficiencia respiratoria suelen pasar entre 2 y 3 años si no se implementa tratamiento^{4,5,6}. Los cambios en la función respiratoria son un buen predictor de la calidad de vida de los pacientes con ELA. La carga que implica esta enfermedad para pacientes y cuidadores es un aspecto importante en la toma de decisiones terapéuticas⁷.

Hasta la fecha no se ha encontrado un tratamiento efectivo que detenga la progresión de la

enfermedad^{8,9,10,11}. El único fármaco empleado es el riluzole, una droga neuroprotectora que bloquea la transmisión glutaminérgica en el sistema nervioso central inhibiendo la descarga neuronal del ácido glutámico. Este efecto se produce principalmente a través de la inactivación de canales de sodio¹². La eficacia del riluzole es discutida^{13,14,15,16}, con un limitado aumento de la supervivencia de los pacientes entre de 2 y 3 meses y un alto costo^{17,18,19}.

El tratamiento de la enfermedad se centra en el soporte respiratorio, siendo habitual la elección de ventilación no invasiva (VNI) mediante la administración de oxígeno con presión positiva; es más controversial, en cambio, la elección de ventilación mecánica (VM) mediante intubación orotraqueal o traqueostomía²⁰.

1 Vrijsen B, Testelmans D, Belge C, Robberecht W, Van Damme P, Buysse B. "Non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis". *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013; 14(2): 85-95.

2 Nichols NL, Van Dyke J, Nashold L, Satriotomo I, Suzuki M, Mitchell GS. "Ventilatory Control in ALS". *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 189(2): 429-437.

3 Jenkins TM, Hollinger H, McDermott CJ. "The evidence for symptomatic treatments in amyotrophic lateral sclerosis". *Curr Opin Neurol* 2014; 27(5): 524-531.

4 Ruffell TO, Martin NH, Janssen A, et al. "Healthcare Professionals' Views on the Provision of Gastrostomy and Noninvasive Ventilation to Amyotrophic Lateral Sclerosis. Patients in England, Wales and north Ireland". *J Palliat Care* 2013; 29(4): 225-231.

5 Radunovic A, Annane D, Rafiq MK, Mustafa N. "Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease". *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (3): CD004427.

6 Hardiman O, van den Berg LH, Kiernan MC. "Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis". *Nat Rev Neurol* 2011; 7(11): 639-649.

7 Miller RG, Brooks BR, Swain-Eng RJ, et al. "Quality improvement in neurology: amyotrophic lateral sclerosis quality measures. Report of the Quality Measurement and Reporting Subcommittee of the American Academy of Neurology". *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014; 15(3-4): 165-168.

8 Ruffell TO, Martin NH, Janssen A, et al. *op. cit.*

9 Miller RG, Brooks BR, Swain-Eng RJ, et al. *op. cit.*

10 Connolly S, Galvin M, Hardiman O. "End-of-life management in patients with amyotrophic lateral sclerosis". *Lancet Neurol* 2015; 14(4): 435-442.

11 Spataro R, La Bella V. "Ethical Issues: Invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis". *BMJ Support Palliat Care* 2012; 2(2): 85-86.

12 Lee CT, Chiu YW, Wang KC, et al. "Riluzole and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis long-term and short-term survival: a population-based study of 1149 cases in Taiwan". *J Epidemiol* 2013; 23(1): 35-40.

13 Ruffell TO, Martin NH, Janssen A, et al. *op. cit.*

14 Spataro R, La Bella V. *op. cit.*

15 Pinto S, de Carvalho M. "Breathing new life into treatment advances for respiratory failure in amyotrophic lateral sclerosis patients". *Neurodegener Dis Manag* 2014; 4(1): 83-102.

16 Tsou AY, Karlawish J, McCluskey L, Xie SX, Long JA. "Predictors of emergent feeding tubes and tracheostomies in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)". *Amyotroph Lateral Scler* 2012; 13(3): 318-325.

17 Jenkins TM, Hollinger H, McDermott CJ. "The evidence for symptomatic treatments in amyotrophic lateral sclerosis". *Curr Opin Neurol* 2014; 27(5): 524-531.

18 Bourke SC, O'Neill CL, Williams TL, et al. "The changing landscape of non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(4): 368-369.

19 Aboussouan LS, Mireles-Cabodevila E. "Respiratory support in patients with amyotrophic lateral sclerosis". *Respir Care* 2013; 58(9): 1555-1558.

20 Nichols NL, Van Dyke J, Nashold L, Satriotomo I, Suzuki M, Mitchell GS. "Ventilatory Control in ALS". *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 189(2): 429-437.

Muchos trabajos señalan que es preciso profundizar en la toma de decisiones clínicas –con sus implicancias éticas– sobre el soporte respiratorio^{21,22,23,24,25,26}. Permanece abierto el interrogante sobre la continuación de los tratamientos con el único objetivo de prolongar la supervivencia por un tiempo acotado. También persiste el interés en dilucidar hasta qué punto la calidad de vida debe ser el criterio guía de la decisión final del tratamiento^{27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37}.

Continúa siendo actual la pregunta sobre la carga que puede implicar el cuidado de los pacientes con ELA. Dicha carga, ¿puede ser tan grande como para suspender las terapias emprendidas? La eutanasia,

¿puede tener indicación?^{38,39,40,41}. ¿Qué rol cumple la calidad de vida percibida por los familiares?⁴².

El objetivo de este trabajo es revisar la bibliografía reciente sobre el impacto del soporte respiratorio en pacientes con ELA y, a partir de los resultados terapéuticos actuales señalados por la literatura, mencionar las implicancias éticas del inicio y de la suspensión de tratamiento apuntando un posible camino decisional para ésta última.

2. Material y métodos

Mediante una búsqueda en *Pubmed* se consultaron las revistas especializadas sobre decisiones terapéuticas en el soporte respiratorio de pacientes con ELA. La búsqueda se realizó mediante las palabras clave “*Amyotrophic lateral sclerosis*”, “*treatment*” y “*respiratory support*” durante el periodo comprendido entre el 01/01/2010 y el 17/05/2016. En este estudio, del total de 41 artículos encontrados, analizamos solo los que eran revisiones en inglés y en castellano. En total había 38 artículos de revisión.

El objetivo del análisis de las revisiones fue estudiar los diversos tipos de tratamiento respiratorio disponibles, buscando conocer hasta qué punto modifican el curso natural de la enfermedad según las siguientes variables: tiempo de evolución sin complicaciones propias de la enfermedad desde su diagnóstico, eficacia farmacológica de drogas, cambios en la supervivencia y en la calidad de vida según tipo de soporte respiratorio, criterios de adecuación del esfuerzo terapéutico –tanto para iniciar como para suspender el soporte respiratorio–, criterios para instalar cuidados paliativos, eutanasia y suicidio asistido.

A partir de dichas variables y de acuerdo a las actuales posibilidades de tratamiento, se investigó: 1) si

- 21 Ruffell TO, Martin NH, Janssen A, et al. *op. cit.*
 22 Connolly S, Galvin M, Hardiman O. *op. cit.*
 23 Spataro R, La Bella V. *op. cit.*
 24 Tsou AY, Karlawish J, McCluskey L, Xie SX, Long JA. *op. cit.*
 25 Bourke SC, O'Neill CL, Williams TL, et al. *op. cit.*
 26 Sancho J, Servera E, Díaz JL, Bañuls P, Marín J. “Home tracheotomy mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: causes, complications and 1-year survival”. *Thorax* 2011; 66(11): 948-952.
 27 Vrijsen B, Testelmans D, Belge C, Robberecht W, Van Damme P, Buyse B. “Non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis”. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013; 14(2): 85-95.
 28 Radunovic A, Annane D, Rafiq MK, Mustfa N. “Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease”. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (3): CD004427.
 29 Connolly S, Galvin M, Hardiman O. “End-of-life management in patients with amyotrophic lateral sclerosis”. *Lancet Neurol* 2015; 14(4): 435-442.
 30 Sancho J, Servera E, Díaz JL, Bañuls P, Marín J. “Home tracheotomy mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: causes, complications and 1-year survival”. *Thorax* 2011; 66(11): 948-952.
 31 Leonardis L, Dolenc Grošelj V, Vidmar G. “Factors related to respiration influencing survival and respiratory function in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective study”. *Eur J Neurol* 2012; 19(12): 1518-1524.
 32 Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. “Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial”. *Lancet Neurol* 2006; 5(2): 140-147.
 33 Veldhuis SK, Doff MH, Stegenga B, Nieuwenhuis JA, Wijkstra PJ. “Oral appliance to assist non-invasive ventilation in a patient with amyotrophic lateral sclerosis”. *Sleep Breath* 2015; 19(1): 61-63.
 34 Georges M, Morélot-Panzini C, Similowski T, Gonzalez-Bermejo J. “Noninvasive ventilation reduces energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis”. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 17.
 35 Orsini M, Lopes AJ, Menezes SL, et al. “Current issues in the respiratory care of patients with amyotrophic lateral sclerosis”. *Arg Neuropsiquiatr* 2015; 73(10): 873-876.
 36 Katzberg HD, Selegiman A, Guion L, et al. “Effects of noninvasive ventilation on sleep outcomes in amyotrophic lateral sclerosis”. *J Clin Sleep Med* 2013; 9(4): 345-351.
 37 Czell D, Bauer M, Binek J, Schoch OD, Weber M. “Outcomes of percutaneous endoscopic gastrostomy tube insertion in respiratory impaired amyotrophic lateral sclerosis patients under noninvasive ventilation”. *Respir Care* 2013; 58(5): 838-844.

- 38 Veldink JH, Wokke JH, van der Wal G, Vianney de Jong JM, van den Berg LH. “Euthanasia and physician-assisted suicide among patients with amyotrophic lateral sclerosis in the Netherlands”. *N Engl J Med* 2002; 346(21): 1638-1644.
 39 Maessen M, Veldink JH, Onwuteaka-Philipsen BD, et al. “Euthanasia and physician-assisted suicide in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study”. *J Neurol* 2014; 261(10): 1894-1901.
 40 Berger JT. “Preemptive use of palliative sedation and amyotrophic lateral sclerosis”. *J Pain Symptom Manage* 2012; 43(4): 802-805.
 41 Abrahao A, Downar J, Pinto H, et al. “Physician-assisted death: A Canada-wide survey of ALS health care providers”. *Neurology* 2016; 87(11): 1152-1160.
 42 Gruis KL, Lechtzin N. “Respiratory therapies for amyotrophic lateral sclerosis: a primer”. *Muscle Nerve* 2012; 46(3): 313-331.

la VNI y la VM producen o no un incremento en el tiempo de supervivencia; 2) si las medidas de soporte respiratorio producen o no una mejoría de la calidad de vida analizando algunas perspectivas: la del propio paciente, la de los profesionales de la salud y la de los cuidadores de los enfermos; 3) si las diversas posibilidades de tratamiento respiratorio pueden encuadrarse dentro de una determinada perspectiva ética y cuáles son las decisiones concretas que toman los especialistas.

3. Resultados

¿Hasta qué punto el soporte respiratorio cambia la supervivencia de los pacientes con ELA? En la Tabla 1 se pueden ver los resultados. Numerosos trabajos mencionan aspectos específicos sobre el tratamiento respiratorio, pero solo algunos indican un aumento o una disminución en el tiempo de supervivencia de los pacientes con ELA, tanto a través de la implementación de VNI como de VM^{43,44,45}. Muchos de estos estudios no especifican el tiempo concreto de supervivencia; los que sí lo hacen, señalan que la supervivencia de los pacientes con VNI se encuentra en un rango entre 1.2 y 30 meses (con una media de 7 meses) y la de los pacientes con VM entre 10 y 120 meses (con una media de 23.2 meses)^{46,47,48,49,50,51,52}. Sobre este aspecto, por no quedar

Tabla 1. Supervivencia con implementación de diversos tipos de soporte respiratorio

Autor	Cambio en supervivencia c/ VNI ⁽¹⁾	Cambio en supervivencia c/ VM ⁽²⁾
Nichols et al.	↑	↑
Jenkins et al.	↑	–
Radunovic et al.	↑	–
Hardiman et al.	↑	–
Pinto et al.	↑	↑
Jones et al.	↑	–
Tripodoro and De Vito	↑	↑
Hess	↑	–
Hannan et al.	↑	–
Ahmed et al.	↑	↑
Gordon	↑	↑

⁽¹⁾ Cambio en supervivencia c/VNI: si aumenta (↑) o disminuye (↓) la supervivencia con ventilación no invasiva; ⁽²⁾ Cambio en supervivencia c/VM: si aumenta (↑) o disminuye (↓) la supervivencia con ventilación mecánica.

claramente de manifiesto en la bibliografía consultada de cuánto tiempo se hace referencia, en la Tabla 1 se evidencia simplemente el aumento o la disminución del tiempo de supervivencia de los enfermos.

Los diversos tipos de soporte respiratorio, ¿producen algún cambio en la calidad de vida? Con mucha frecuencia, en la literatura especializada, en el análisis para tomar decisiones de tratamiento en pacientes con ELA, se incluye la calidad de vida. Entre los parámetros con los que habitualmente se define este concepto destacan los fisiológicos: presencia de disnea, sensación de control de la enfermedad, vitalidad, desaturación nocturna, calidad del sueño, fatiga durante el día, etc.^{53,54,55,56}. Algunos trabajos también tienen en cuenta criterios de calidad

tilation to receive tracheostomy positive pressure ventilation". *Clin Neurol Neurosurg* 2014; 125: 28-31.

53 Jenkins TM, Hollinger H, McDermott CJ. "The evidence for symptomatic treatments in amyotrophic lateral sclerosis". *Curr Opin Neurol* 2014; 27(5): 524-531.

54 Pinto S, de Carvalho M. "Breathing new life into treatment advances for respiratory failure in amyotrophic lateral sclerosis patients". *Neurodegener Dis Manag* 2014; 4(1): 83-102.

55 Jones U, Enright S, Busse M. "Management of respiratory problems in people with neurodegenerative conditions: a narrative review". *Physiotherapy* 2012; 98(1): 1-12.

56 Tripodoro VA, De Vito EL. "What does end stage in neuromuscular diseases mean? Key approach-based transitions". *Curr Opin Support Palliat Care* 2015; 9(4): 361-368.

43 Nichols NL, Van Dyke J, Nashold L, Satriotomo I, Suzuki M, Mitchell GS. *op. cit.*

44 Jenkins TM, Hollinger H, McDermott CJ. *op. cit.*

45 Jones U, Enright S, Busse M. "Management of respiratory problems in people with neurodegenerative conditions: a narrative review". *Physiotherapy* 2012; 98(1): 1-12.

46 Vrijsen B, Testelmans D, Belge C, Robberecht W, Van Damme P, Buyse B. *op. cit.*

47 Pinto S, de Carvalho M. "Breathing new life into treatment advances for respiratory failure in amyotrophic lateral sclerosis patients". *Neurodegener Dis Manag* 2014; 4(1): 83-102.

48 Sancho J, Servera E, Díaz JL, Bañuls P, Marín J. "Home tracheotomy mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: causes, complications and 1-year survival". *Thorax* 2011; 66(11): 948-952.

49 Leonardi L, Dolenc Grošelj L, Vidmar G. "Factors related to respiration influencing survival and respiratory function in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective study". *Eur J Neurol* 2012; 19(12): 1518-1524.

50 Tripodoro VA, De Vito EL. "What does end stage in neuromuscular diseases mean? Key approach-based transitions". *Curr Opin Support Palliat Care* 2015; 9(4): 361-368.

51 Blackhall LJ. "Amyotrophic lateral sclerosis and palliative care: where we are, and the road ahead". *Muscle Nerve* 2012; 45(3): 311-318.

52 Kurisaki R, Yamashita S, Sakamoto T, et al. "Decision making of amyotrophic lateral sclerosis patients on noninvasive ven-

Tabla 2. Calidad de vida según tipo de soporte respiratorio y según criterios que influyen en la misma

Autor	Calidad de vida				
	Cambio c/ VNI ⁽¹⁾	Cambio c/ VM ⁽²⁾	Según criterios fisiológicos ⁽³⁾	Según criterios de familiares/cuidadores	Según criterios socio-económicos
Nichols et al.	↑	–	x	–	–
Jenkins et al.	↑	–	x	–	–
Hardiman et al.	↑	–	–	–	–
Pinto et al.	↑	↓	x	x	x
Jones et al.	↑	–	x	–	–
Tripodoro and De Vito	↑	↓	x	x	x
Ahmed et al.	↑	–	x	x	x
Hannan et al.	↑	–	x	–	–
Gordon ³	↑	↓	x	x	x

x: menciona dichos criterios; –: no menciona dichos criterios; ↑: aumenta; ↓: disminuye.

⁽¹⁾ Cambio c/VNI: si aumenta o disminuye la calidad de vida con ventilación no invasiva;

⁽²⁾ Cambio c/VM: si aumenta o disminuye la calidad de vida con ventilación mecánica;

⁽³⁾ Según criterios fisiológicos: incluidos disnea, control de la enfermedad, vitalidad, calidad del sueño, etc.

de vida según el parecer de familiares y cuidadores, centrados en la carga que puede suponer el cuidado del paciente^{57,58}. Entre los resultados de las publicaciones recientes se observa una cierta tendencia a considerar que la VNI mejora la calidad de vida. Y en su evaluación se evidencia una preponderancia de los criterios fisiológicos sobre las opiniones de familiares-cuidadores y sobre los factores socio-económicos. En cambio, según los trabajos de revisión analizados, la VM no mejoraría la calidad de vida. Ver Tabla 2.

En las Tablas solo aparecen citados los trabajos que hacen referencia específica a los parámetros investigados. De este modo, quedan excluidos de las mismas aquellos estudios que aportan otros datos distintos de los investigados.

4. Discusión

El soporte respiratorio en los pacientes con ELA deja abierta una amplia discusión clínica y ética: hasta qué punto intervenir, qué criterios utilizar y qué rol tiene el

enfermo en la toma de decisiones. Es muy frecuente que los autores analicen estas decisiones en base a la supervivencia y a la calidad de vida a partir de las posibilidades de tratamiento respiratorio. La literatura especializada tiende a señalar que la VNI aumenta la supervivencia y mejora la calidad de vida. Por otro lado, la VM aumenta la supervivencia, pero es controvertido si mejora o empeora la calidad de vida^{59,60}.

La gran mayoría de los autores consideran conveniente iniciar algún tipo de soporte respiratorio, habitualmente VNI⁶¹. Pareciera claro que esta terapia produce no sólo un aumento de la supervivencia sino también de la calidad de vida, por lo que no suele ser un criterio puesto en discusión^{62,63}. En este sentido, desde una perspectiva ética, el inicio de la VNI pareciera ser un tratamiento ordinario y proporcionado, con claros

59 Nichols NL, Van Dyke J, Nashold L, Satriotomo I, Suzuki M, Mitchell GS. "Ventilatory Control in ALS". *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 189(2): 429-437.

60 Jenkins TM, Hollinger H, McDermott CJ. "The evidence for symptomatic treatments in amyotrophic lateral sclerosis". *Curr Opin Neurol* 2014; 27(5): 524-531.

61 Siirala W, Korpela J, Vuori A, Saaresranta T, Olkkola KT, Aantaa R. "Amyotrophic lateral sclerosis and respiratory insufficiency". *Duodecim* 2015; 131(2): 127-135.

62 Gruis KL, Lechtzin N. "Respiratory therapies for amyotrophic lateral sclerosis: a primer". *Muscle Nerve* 2012; 46(3): 313-331.

63 Hess DR. "The growing role of noninvasive ventilation in patients requiring prolonged mechanical ventilation". *Respir Care* 2012; 57(6): 900-918.

57 Pinto S, de Carvalho M. "Breathing new life into treatment advances for respiratory failure in amyotrophic lateral sclerosis patients". *Neurodegener Dis Manag* 2014; 4(1): 83-102.

58 Tripodoro VA, De Vito EL. "What does end stage in neuromuscular diseases mean? Key approach-based transitions". *Curr Opin Support Palliat Care* 2015; 9(4): 361-368.

beneficios para el enfermo –entre otros, mejora la ortopnea, la saturación nocturna y la calidad del sueño–.

Pero ante la evolución de la enfermedad, ¿qué conducta tomar cuando una vez iniciada la VNI ya no se prevé una prolongación de la supervivencia? ¿Qué sucede cuando hay un deterioro progresivo y marcado de la calidad de vida? Pocos trabajos consideran la suspensión de la VNI una vez iniciada, y esto con independencia del escaso tiempo de supervivencia y del deterioro progresivo de la calidad de vida.

Ante la perspectiva de ineficacia de la VNI, ¿es válida la decisión de no progresar con ningún otro tratamiento más que el sintomático?^{64,65}. Algunos autores indican cuidados paliativos cuando la VNI empieza a ser inefectiva, decidiendo no agregar otros tratamientos^{66,67,68,69,70,71}. Esta elección pareciera manifestar el respeto por la autonomía del paciente y, al mismo tiempo, el reconocimiento del deterioro natural de la enfermedad sin la obligación de implementar –en todos los casos– medidas terapéuticas que pueden resultar desproporcionadas para el enfermo.

Algunos trabajos señalan la conveniencia de pasar de VNI a VM cuando aquélla deja de ser efectiva. Es sabido que la VM produce una prolongación de la supervivencia superior a la VNI^{72,73}. Ante esta realidad,

¿siempre hay que progresar a VM? Algunos estudios desaconsejan la progresión a VM por la escasa calidad de vida del paciente^{74,75}. Este parecer está fundamentado muchas veces en criterios fisiológicos, en menos ocasiones en la carga que el enfermo implica para la familia y cuidadores, y en pocos casos en el alto costo del cuidado^{76,77,78,79,80}. En nuestra opinión, la preponderancia de los criterios fisiológicos sobre las opiniones de familiares-cuidadores resulta éticamente adecuada. Por el contrario, hay trabajos que aconsejan el pasaje de VNI a VM principalmente cuando la primera se torna inefectiva sobre todo para el manejo de la disnea y de las secreciones^{81,82}. Incluso la mayoría de los médicos de origen asiático llegan al punto de proporcionar VM en prácticamente todos los pacientes^{83,84,85,86}, seguramente porque el sistema de salud nacional facilita el acceso a la VM de los pacientes con ELA y también porque por educación tanto los médicos como los familiares tien-

74 Jenkins TM, Hollinger H, McDermott CJ. "The evidence for symptomatic treatments in amyotrophic lateral sclerosis". *Curr Opin Neurol* 2014; 27(5): 524-531.

75 Dreyer PS, Felding M, Klitnæs CS, Lorenzen CK. "Withdrawal of invasive home mechanical ventilation in patients with advanced amyotrophic lateral sclerosis: ten years of Danish experience". *J Palliat Med* 2012; 15(2): 205-209.

76 Connolly S, Galvin M, Hardiman O. "End-of-life management in patients with amyotrophic lateral sclerosis". *Lancet Neurol* 2015; 14(4): 435-442.

77 Pinto S, de Carvalho M. "Breathing new life into treatment advances for respiratory failure in amyotrophic lateral sclerosis patients". *Neurodegener Dis Manag* 2014; 4(1): 83-102.

78 Orsini M, Lopes AJ, Menezes SL, et al. "Current issues in the respiratory care of patients with amyotrophic lateral sclerosis". *Arg Neurosiquiatr* 2015; 73(10): 873-876.

79 Blackhall LJ. "Amyotrophic lateral sclerosis and palliative care: where we are, and the road ahead". *Muscle Nerve* 2012; 45(3): 311-318.

80 Ahmed RM, Newcombe RE, Piper AJ, et al. "Sleep disorders and respiratory function in amyotrophic lateral sclerosis". *Sleep Med Rev* 2016; 26: 33-42.

81 Spataro R, La Bella V. "Ethical Issues: Invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis". *BMJ Support Palliat Care* 2012; 2(2): 85-86.

82 Sancho J, Servera E, Díaz JL, Bañuls P, Marín J. "Home tracheotomy mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: causes, complications and 1-year survival". *Thorax* 2011; 66(11): 948-952.

83 Pinto S, de Carvalho M. "Breathing new life into treatment advances for respiratory failure in amyotrophic lateral sclerosis patients". *Neurodegener Dis Manag* 2014; 4(1): 83-102.

84 Tsou AY, Karlawish J, McCluskey L, Xie SX, Long JA. "Predictors of emergent feeding tubes and tracheostomies in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)". *Amyotroph Lateral Scler* 2012; 13(3): 318-325.

85 Kim CH, Kim MS. "Ventilator use, respiratory problems, and caregiver well-being in korean patients with amyotrophic lateral sclerosis receiving home-based care". *J Neurosci Nurs* 2014; 46(5): E25-32.

86 Kurisaki R, Yamashita S, Sakamoto T, et al. "Decision making of amyotrophic lateral sclerosis patients on noninvasive ventilation to receive tracheostomy positive pressure ventilation". *Clin Neurol Neurosurg* 2014; 125: 28-31.

64 Vrijsen B, Testelmans D, Belge C, Robberecht W, Van Damme P, Buyse B. "Non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis". *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013; 14(2): 85-95.

65 Nichols NL, Van Dyke J, Nashold L, Satriotomo I, Suzuki M, Mitchell GS. "Ventilatory Control in ALS". *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 189(2): 429-437.

66 Jenkins TM, Hollinger H, McDermott CJ. "The evidence for symptomatic treatments in amyotrophic lateral sclerosis". *Curr Opin Neurol* 2014; 27(5): 524-531.

67 Hardiman O, van den Berg LH, Kiernan MC. "Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis". *Nat Rev Neurol* 2011; 7(11): 639-649.

68 Connolly S, Galvin M, Hardiman O. "End-of-life management in patients with amyotrophic lateral sclerosis". *Lancet Neurol* 2015; 14(4): 435-442.

69 Gruis KL, Lechtzin N. "Respiratory therapies for amyotrophic lateral sclerosis: a primer". *Muscle Nerve* 2012; 46(3): 313-331.

70 Blackhall LJ. "Amyotrophic lateral sclerosis and palliative care: where we are, and the road ahead". *Muscle Nerve* 2012; 45(3): 311-318.

71 Hannan LM, Dominelli GS, Chen YW, Darlene Reid W, Road J. "Systematic review of non-invasive positive pressure ventilation for chronic respiratory failure". *Respir Med* 2014; 108(2): 229-243.

72 Pinto S, de Carvalho M. "Breathing new life into treatment advances for respiratory failure in amyotrophic lateral sclerosis patients". *Neurodegener Dis Manag* 2014; 4(1): 83-102.

73 Sancho J, Servera E, Díaz JL, Bañuls P, Marín J. "Home tracheotomy mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: causes, complications and 1-year survival". *Thorax* 2011; 66(11): 948-952.

den a preferir prolongar la vida⁸⁷. Las distintas formas de plantear el soporte respiratorio y las consecuentes conductas clínicas parecieran reflejar interesantes diferencias culturales.

Ya que habitualmente los pacientes con ELA reciben algún tipo de soporte respiratorio y puesto que algunos de ellos se encuentran con VM cabe cuestionarse, precisamente por la controversia de su eficacia, si habría condiciones clínicas que ameriten la suspensión de dicho tratamiento. En realidad, pocos trabajos abren la discusión médica y ética sobre la adecuación del esfuerzo terapéutico a través de la suspensión de la VM una vez iniciada^{88,89,90,91,92} y pocos estudios abordan esta cuestión fuera de la perspectiva de la eutanasia y del suicidio asistido^{93,94,95}.

Dejando de lado la práctica de la eutanasia, que en algún caso podría variar según el marco legal y la cultura de los países, ¿qué aspectos pueden cuestionarse en la decisión de suspender la VM? El respeto por la autonomía del enfermo es una condición para la toma de decisiones sobre limitación del esfuerzo terapéutico. En los enfermos con ELA se presentan dos situaciones diversas: por un lado, los pacientes que una vez iniciada la VM solicitan su suspensión después de una meditada reflexión y habiéndose producido un deterioro marcado

del cuadro clínico⁹⁶. Y, por otro lado, los enfermos en los que se inició VM ante una complicación aguda –sin haber considerado suficientemente cuál era su voluntad– y que podrían estar en desacuerdo con esta decisión^{97,98,99}.

¿Es suficiente la autonomía del paciente? ¿Hay que considerar otros aspectos para suspender lícitamente la VM? No cabe duda de que la autonomía del paciente es insuficiente para semejante decisión.

Algunos autores, precisamente por el respeto de la autonomía del enfermo, están a favor de la eutanasia y del suicidio asistido de pacientes con ELA^{100,101,102,103}. Consideran que la autonomía del paciente es suficiente para decidir la eutanasia. Otros, en cambio, no eligen la eutanasia^{104,105,106,107} y sostienen que la autonomía del enfermo es una condición *sine qua non* pero no suficiente para tomar la decisión de adecuar el esfuerzo

96 Dreyer PS, Felding M, Klitnæs CS, Lorenzen CK. "Withdrawal of invasive home mechanical ventilation in patients with advanced amyotrophic lateral sclerosis: ten years of Danish experience". *J Palliat Med* 2012; 15(2): 205-209.

97 Sancho J, Servera E, Díaz JL, Bañuls P, Marín J. "Home tracheotomy mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: causes, complications and 1-year survival". *Thorax* 2011; 66(11): 948-952.

98 Blackhall LJ. "Amyotrophic lateral sclerosis and palliative care: where we are, and the road ahead". *Muscle Nerve* 2012; 45(3): 311-318.

99 Veronese S, Valle A, Chiò A, Calvo A, Oliver D. "The last months of life of people with amyotrophic lateral sclerosis in mechanical invasive ventilation: a qualitative study". *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014; 15(7-8): 499-504.

100 Veldink JH, Wokke JH, van der Wal G, Vianney de Jong JM, van den Berg LH. "Euthanasia and physician-assisted suicide among patients with amyotrophic lateral sclerosis in the Netherlands". *N Engl J Med* 2002; 346(21): 1638-1644.

101 Maessen M, Veldink JH, Onwuteaka-Philipsen BD, et al. "Euthanasia and physician-assisted suicide in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study". *J Neurol* 2014; 261(10): 1894-1901.

102 Abrahao A, Downar J, Pinto H, et al. "Physician-assisted death: A Canada-wide survey of ALS health care providers". *Neurology* 2016; 87(11): 1152-1160.

103 Wang LH, Elliott MA, Jung Henson L, et al. "Death with dignity in Washington patients with amyotrophic lateral sclerosis". *Neurology* 2016; 87(20): 2117-2122.

104 Berger JT. "Preemptive use of palliative sedation and amyotrophic lateral sclerosis". *J Pain Symptom Manage* 2012; 43(4): 802-805.

105 Blackhall LJ. "Amyotrophic lateral sclerosis and palliative care: where we are, and the road ahead". *Muscle Nerve* 2012; 45(3): 311-318.

106 Dreyer PS, Felding M, Klitnæs CS, Lorenzen CK. "Withdrawal of invasive home mechanical ventilation in patients with advanced amyotrophic lateral sclerosis: ten years of Danish experience". *J Palliat Med* 2012; 15(2): 205-209.

107 Carrasco de Paula I, Comoretto N, Turriziani A. "Sulla richiesta di sospensione dei trattamenti nella prospettiva etico-clinica". *Medicina e Morale* 2007; 6: 1149-1163.

87 Kurisaki R, Yamashita S, Sakamoto T, et al. "Decision making of amyotrophic lateral sclerosis patients on noninvasive ventilation to receive tracheostomy positive pressure ventilation". *Clin Neurol Neurosurg* 2014; 125: 28-31.

88 Pinto S, de Carvalho M. "Breathing new life into treatment advances for respiratory failure in amyotrophic lateral sclerosis patients". *Neurodegener Dis Manag* 2014; 4(1): 83-102.

89 Berger JT. "Preemptive use of palliative sedation and amyotrophic lateral sclerosis". *J Pain Symptom Manage* 2012; 43(4): 802-805.

90 Blackhall LJ. "Amyotrophic lateral sclerosis and palliative care: where we are, and the road ahead". *Muscle Nerve* 2012; 45(3): 311-318.

91 Dreyer PS, Felding M, Klitnæs CS, Lorenzen CK. "Withdrawal of invasive home mechanical ventilation in patients with advanced amyotrophic lateral sclerosis: ten years of Danish experience". *J Palliat Med* 2012; 15(2): 205-209.

92 Gordon PH. "Amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiology, diagnosis and management". *CNS Drugs* 2011; 25(1): 1-15.

93 Berger JT. "Preemptive use of palliative sedation and amyotrophic lateral sclerosis". *J Pain Symptom Manage* 2012; 43(4): 802-805.

94 Gruis KL, Lechtzin N. "Respiratory therapies for amyotrophic lateral sclerosis: a primer". *Muscle Nerve* 2012; 46(3): 313-331.

95 Pessina A. *Eutanasia. Della morte e di altre cose*. Siena, Cantagalli, 2007, 48-49.

terapéutico a través de la suspensión de la VM¹⁰⁸¹⁰⁹. Esta insuficiencia de la autonomía para la decisión clínica es manifestada por Requena, crítico del principalismo, al afirmar: «la autonomía personal es uno de los valores que debe custodiar y fomentar cualquier sociedad, y cualquier sistema moral. El problema con el principio de autonomía en el ámbito biomédico no está en considerar que el paciente ha de ser quien tome las decisiones que conciernen el manejo de su enfermedad. (...) La complejidad está más bien en la demarcación de los límites de la autonomía»¹¹⁰.

La ELA tiene un curso progresivo e inexorable hacia la insuficiencia respiratoria y muerte. Es claro que para la enfermedad –en sí misma considerada– no hay ningún tratamiento eficaz posible, aunque sí para el soporte respiratorio, al menos por un lapso de tiempo. En este sentido, para la enfermedad de base todo tratamiento implementado es fútil.

Respecto al soporte respiratorio de los pacientes con ELA, la VM inicialmente puede tener su eficacia. Ahora bien, ante un paciente con un curso avanzado de la enfermedad –con escasas posibilidades de supervivencia, con calidad de vida cada vez más deteriorada y con numerosas interurrencias– pareciera que la VM podría empezar a ser, desde una perspectiva ética, un tratamiento desproporcionado¹¹¹. Incluso el paciente puede sentir progresivamente la gravosidad de los tratamientos.

5. Conclusión

La bibliografía especializada consultada sobre el tratamiento respiratorio en los pacientes con ELA evidencia que la VNI aumenta, indiscutiblemente, la supervivencia y que la VM también lo hace, aunque son muchos menos los trabajos que se detienen a considerar este aspecto.

Según la bibliografía examinada, el criterio para analizar la calidad de vida está basado, sobre todo, en parámetros fisiológicos. Y, respecto a cambios en la calidad de vida al aplicar los tratamientos, la VNI produce una mejoría, pero es controvertido si la VM origina una mejoría o un agravamiento.

Notamos que la bibliografía médica hace referencia al concepto “calidad de vida” con mucha frecuencia. Es justo que así sea. Ahora bien, según los estudios consultados, la referencia a la calidad de vida tiende a ser un tanto genérica. En este sentido, consideramos oportuno continuar las investigaciones concretando índices específicos de calidad de vida –en la medida de lo posible, cuantificables–, dirigidos a determinar con más exactitud los cambios en el estado clínico de los enfermos según los tratamientos empleados. De este modo se hace posible una valoración ética más integral para la aplicación o no de las medidas terapéuticas.

Desde una perspectiva ética, salvo casos puntuales que habrá que considerar oportunamente, la indicación de VNI no presenta particulares dilemas. En cambio, la decisión sobre la VM es más compleja.

La decisión de retirar la VM en un paciente con ELA avanzada requiere una aproximación respetuosa de la intrínseca dignidad de todo ser humano, cualquiera sea su calidad de vida. Un posible camino para tomar dicha decisión implica la evaluación simultánea de varias condiciones: la voluntad autónoma del enfermo, la inexistencia de terapias eficaces para la enfermedad de base, el soporte respiratorio que empieza a ser objetivamente desproporcionado y la gravosidad subjetiva que pueda percibir el paciente a causa de su sufrimiento.

En la búsqueda de un camino decisional referido al soporte respiratorio de los pacientes con ELA parece oportuno continuar la investigación de las condiciones necesarias para la suspensión de la VM. Este camino permitirá tomar distancia tanto de la eutanasia como de la obstinación terapéutica, dos modos de huir de la idea y del momento de la muerte¹¹². La buena relación médico-paciente siempre es y será el ámbito ético natural para este tipo de decisiones.

108 Berger JT. “Preemptive use of palliative sedation and amyotrophic lateral sclerosis”. *J Pain Symptom Manage* 2012; 43(4): 802-805.

109 Pessina A. *Eutanasia. Della morte e di altre cose*. Siena, Cantagalli, 2007, 48-49.

110 Requena Meana P. *Modelos de bioética clínica. Presentación crítica del principalismo y la casuística*. Roma, Edizioni Università della Santa Croce, 2005, 168.

111 Gordon PH. “Amyotrophic Lateral Sclerosis: An update for 2013 Clinical Features, Pathophysiology, Management and Therapeutic Trials”. *Aging Dis* 2013; 4(5): 295-310.

112 Pessina A. *Eutanasia. Op. cit.*, 75.

Agradecimientos

A los doctores de Ambrosi y Bueri por su generoso asesoramiento.

Referencias

- Berger JT. "Preemptive use of palliative sedation and amyotrophic lateral sclerosis". *J Pain Symptom Manage* 2012; 43(4): 802-805.
- Blackhall LJ. "Amyotrophic lateral sclerosis and palliative care: where we are, and the road ahead". *Muscle Nerve* 2012; 45(3): 311-318.
- Bourke SC, O'Neill CL, Williams TL, et al. "The changing landscape of non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(4): 368-369.
- Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. "Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial". *Lancet Neurol* 2006; 5(2): 140-147.
- Carrasco de Paula I, Comoretto N, Turriziani A. "Sulla richiesta di sospensione dei trattamenti nella prospettiva etico-clinica". *Medicina e Morale* 2007; 6: 1149-1163.
- Connolly S, Galvin M, Hardiman O. "End-of-life management in patients with amyotrophic lateral sclerosis". *Lancet Neurol* 2015; 14(4): 435-442.
- Czell D, Bauer M, Binek J, Schoch OD, Weber M. "Outcomes of percutaneous endoscopic gastrostomy tube insertion in respiratory impaired amyotrophic lateral sclerosis patients under noninvasive ventilation". *Respir Care* 2013; 58(5): 838-844.
- Dreyer PS, Felding M, Klitnæs CS, Lorenzen CK. "Withdrawal of invasive home mechanical ventilation in patients with advanced amyotrophic lateral sclerosis: ten years of Danish experience". *J Palliat Med* 2012; 15(2): 205-209.
- Georges M, Morélot-Panzini C, Similowski T, Gonzalez-Bermejo J. "Noninvasive ventilation reduces energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis". *BMC Pulm Med* 2014; 14: 17.
- Gordon PH. "Amyotrophic Lateral Sclerosis: An update for 2013 Clinical Features, Pathophysiology, Management and Therapeutic Trials". *Aging Dis* 2013; 4(5): 295-310.
- Gordon PH. "Amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiology, diagnosis and management". *CNS Drugs* 2011; 25(1): 1-15.
- Gruis KL, Lechtzin N. "Respiratory therapies for amyotrophic lateral sclerosis: a primer". *Muscle Nerve* 2012; 46(3): 313-331.
- Hannan LM, Dominelli GS, Chen YW, Darlene Reid W, Road J. "Systematic review of non-invasive positive pressure ventilation for chronic respiratory failure". *Respir Med* 2014; 108(2): 229-243.
- Hardiman O, van den Berg LH, Kiernan MC. "Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis". *Nat Rev Neurol* 2011; 7(11): 639-649.
- Hess DR. "The growing role of noninvasive ventilation in patients requiring prolonged mechanical ventilation". *Respir Care* 2012; 57(6): 900-918.
- Jenkins TM, Hollinger H, McDermott CJ. "The evidence for symptomatic treatments in amyotrophic lateral sclerosis". *Curr Opin Neurol* 2014; 27(5): 524-531.
- Jones U, Enright S, Busse M. "Management of respiratory problems in people with neurodegenerative conditions: a narrative review". *Physiotherapy* 2012; 98(1): 1-12.
- Katzberg HD, Selegiman A, Guion L, et al. "Effects of noninvasive ventilation on sleep outcomes in amyotrophic lateral sclerosis". *J Clin Sleep Med* 2013; 9(4): 345-351.
- Kim CH, Kim MS. "Ventilator use, respiratory problems, and caregiver well-being in Korean patients with amyotrophic lateral sclerosis receiving home-based care". *J Neurosci Nurs* 2014; 46(5): E25-32.
- Kurisasi R, Yamashita S, Sakamoto T, et al. "Decision making of amyotrophic lateral sclerosis patients on noninvasive ventilation to receive tracheostomy positive pressure ventilation". *Clin Neurol Neurosurg* 2014; 125: 28-31.
- Lee CT, Chiu YW, Wang KC, et al. "Riluzole and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis long-term and short-term survival: a population-based study of 1149 cases in Taiwan". *J Epidemiol* 2013; 23(1): 35-40.

- Leonardis L, Dolenc Grošelj L, Vidmar G. "Factors related to respiration influencing survival and respiratory function in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective study". *Eur J Neurol* 2012; 19(12): 1518-1524.
- Maessen M, Veldink JH, Onwuteaka-Philipsen BD, et al. "Euthanasia and physician-assisted suicide in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study". *J Neurol* 2014; 261(10): 1894-1901.
- Miller RG, Brooks BR, Swain-Eng RJ, et al. "Quality improvement in neurology: amyotrophic lateral sclerosis quality measures. Report of the Quality Measurement and Reporting Subcommittee of the American Academy of Neurology". *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014; 15(3-4): 165-168.
- Nichols NL, Van Dyke J, Nashold L, Satriotomo I, Suzuki M, Mitchell GS. "Ventilatory Control in ALS". *Respir Physiol Neurobiol* 2013; 189(2): 429-437.
- Orsini M, Lopes AJ, Menezes SL, et al. "Current issues in the respiratory care of patients with amyotrophic lateral sclerosis". *Arq Neuropsiquiatr* 2015; 73(10): 873-876.
- Pessina A. *Eutanasia. Della morte e di altre cose*. Siena, Cantagalli, 2007, 48-49.
- Pessina A. *Eutanasia. Op. cit.*, 75.
- Pinto S, de Carvalho M. "Breathing new life into treatment advances for respiratory failure in amyotrophic lateral sclerosis patients". *Neurodegener Dis Manag* 2014; 4(1): 83-102.
- Radunovic A, Annane D, Rafiq MK, Mustfa N. "Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease". *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (3): CD004427.
- Requena Meana P. *Modelos de bioética clínica. Presentación crítica del principialismo y la casuística*. Roma, Edizioni Università della Santa Croce, 2005, 168.
- Ruffell TO, Martin NH, Janssen A, et al. "Healthcare Professionals' Views on the Provision of Gastrostomy and Noninvasive Ventilation to Amyotrophic Lateral Sclerosis. Patients in England, Wale and north Ireland". *J Palliat Care* 2013; 29(4): 225-231.
- Sancho J, Servera E, Díaz JL, Bañuls P, Marín J. "Home tracheotomy mechanical ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: causes, complications and 1-year survival". *Thorax* 2011; 66(11): 948-952.
- Siirala W, Korpela J, Vuori A, Saaresranta T, Olkkola KT, Aantaa R. "Amyotrophic lateral sclerosis and respiratory insufficiency". *Duodecim* 2015; 131(2): 127-135.
- Spataro R, La Bella V. "Ethical Issues: Invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis". *BMJ Support Palliat Care* 2012; 2(2): 85-86.
- Tripodoro VA, De Vito EL. "What does end stage in neuromuscular diseases mean? Key approach-based transitions". *Curr Opin Support Palliat Care* 2015; 9(4): 361-368.
- Tsou AY, Karlawish J, McCluskey L, Xie SX, Long JA. "Predictors of emergent feeding tubes and tracheostomies in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)". *Amyotroph Lateral Scler* 2012; 13(3): 318-325.
- Veldhuis SK, Doff MH, Stegenga B, Nieuwenhuis JA, Wijkstra PJ. "Oral appliance to assist non-invasive ventilation in a patient with amyotrophic lateral sclerosis". *Sleep Breath* 2015; 19(1): 61-63.
- Veldink JH, Wokke JH, van der Wal G, Vianney de Jong JM, van den Berg LH. "Euthanasia and physician-assisted suicide among patients with amyotrophic lateral sclerosis in the Netherlands". *N Engl J Med* 2002; 346(21): 1638-1644.
- Veronese S, Valle A, Chiò A, Calvo A, Oliver D. "The last months of life of people with amyotrophic lateral sclerosis in mechanical invasive ventilation: a qualitative study". *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014; 15(7-8): 499-504.
- Vrijnsen B, Testelmans D, Belge C, Robberecht W, Van Damme P, Buyse B. "Non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis". *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013; 14(2): 85-95.
- Wang LH, Elliott MA, Jung Henson L, et al. "Death with dignity in Washington patients with amyotrophic lateral sclerosis". *Neurology* 2016; 87(20): 2117-2122.